

**Universidade de Lisboa**

**Faculdade de Farmácia**



# **Hipertensão Primária**

## **Abordagem Terapêutica**

**Sara Filipa Virtudes Morgado Dionísio**

**Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas**

**2019**



**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Hipertensão Primária Abordagem Terapêutica**

**Sara Filipa Virtudes Morgado Dionísio**

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de  
Farmácia**

**Orientador: Doutor Rui Manuel Amaro Pinto, Professor Auxiliar**

**2019**



# Resumo

As doenças cardiovasculares, das quais faz parte a hipertensão arterial, são uma das principais causas de morte em Portugal e em todo o mundo. Esta é diagnosticada quando a pressão arterial sistólica é igual ou superior a 140 mmHg e/ou quando a pressão arterial diastólica é igual ou superior a 90 mmHg. Existem três critérios possíveis para a sua classificação, que incluem o etiológico, o fisiológico e o de gravidade.

Quanto à abordagem terapêutica, esta pode ser feita utilizando duas estratégias diferentes, que se complementam. São elas a terapêutica não farmacológica, que engloba as alterações ao nível da alimentação, a prática regular de atividade física e a cessação dos hábitos tabágicos, e ainda farmacológica, ambas com o objetivo de reduzir os valores da pressão arterial e mantê-los estabilizados.

Existem várias classes de fármacos que podem ser utilizados, dos quais se destacam os inibidores da enzima conversora da angiotensina, os antagonistas dos recetores da aldosterona, os diuréticos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. De forma a seleccionar a terapêutica adequada a instituir a cada doente é importante ter em atenção todo o seu historial clínico, bem como os fatores de risco associados. Assim, é importante seguir a orientação oferecida pelas *guidelines* elaboradas pela Direção Geral de Saúde, de forma a seguir todas as etapas do tratamento, com o objetivo de concluir qual é a terapia mais favorável, de modo a que seja possível atingir os valores de pressão arterial desejados. Elas englobam as várias etapas do processo de decisão, desde a prevenção, passando pela deteção e avaliação, até chegar ao tratamento.

O farmacêutico é, na maior parte das vezes, a primeira pessoa a detetar eventuais alterações durante o rastreio da pressão arterial do paciente, tendo um papel fundamental em direccioná-lo para uma consulta médica quando necessário, assim como esclarecer as suas dúvidas iniciais que possam surgir. Possui também um papel fulcral no incentivo do paciente à adesão da terapêutica e na mudança para hábitos de vida mais saudáveis.

**Palavras-chave:** hipertensão arterial primária, pressão arterial, fármaco anti hipertensor, *guidelines*, terapêutica combinada

# Abstract

Cardiovascular diseases, which arterial hypertension is part of, are one of the most important causes of death in Portugal and in the whole world. It is diagnosed when the systolic blood pressure is around 140 mmHg or higher and/or when the diastolic blood pressure is around 90 mmHg or higher too. There are three possible criteria for its classification, which include the etiological, physiological and the severity.

Regarding the therapeutic approach, this can be done by using two different strategies, which complement each other. These are non-pharmacological therapies which include healthy diet changes, regular physical activity, smoking cessation and also the pharmacological one, both with the goal of reducing blood pressure values and keep them stabilized.

There are several classes of drugs that can be used, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, aldosterone receptor antagonists, diuretics, calcium channel blockers and  $\beta$ -adrenergic blockers. In order to select the appropriate therapy to institute for each patient, it is important to pay attention to the whole medical story as well as the associated risks factors. Thus, it is important to follow the guidance provided by the guidelines drawn up by the Direção Geral de Saúde, in order to follow all the stages of the treatment to conclude which therapy is the most favorable to achieve desired blood pressure values. They encompass various stages of the decision-making process, from prevention, through detection and evaluation, until achieve the ideal treatment.

The pharmacist, in most part of the time, is the first person to detect possible changes during the patient's blood pressure screening, having an important influence to direct him to a medical appointment when needed, as well as clarifying him initial doubts that may arise. He also plays an important role to encourage the patients to therapy adhesion and to change their life to healthier lifestyle habits.

**Keywords:** arterial hypertension, arterial pressure, anti-hypertensive drugs, guidelines, combined therapy

# Agradecimentos

Ao Professor Doutor Rui Manuel Pinto pelas orientações e sugestões fornecidas e pelo apoio prestado ao longo da realização deste trabalho.

Aos meus pais e avós por todo o apoio que me deram ao longo destes cinco anos pois, apesar de ter sido um período de altos e baixos, com vitórias e derrotas, me incentivaram sempre a dar o meu melhor e a nunca desistir dos meus objetivos.

Em especial à minha avó Adelaide, por ter embarcado comigo nesta aventura e ter estado sempre do meu lado quando mais precisei, por ser a melhor amiga, confidente e conselheira que poderia pedir. A sua presença foi fundamental para que tudo desse certo e nunca existirão palavras suficientes para agradecer tudo o que ela fez por mim.

Às melhores amigas que esta faculdade me deu a conhecer, por todas as aventuras, por cada gargalhada e por cada lágrima partilhada. Por estarem sempre presentes quando mais precisei e por toda a ajuda prestada ao longo do curso. Porque guardarei para sempre cada momento que vivemos juntas com muito carinho, sem elas esta experiência não teria sido tão positiva.

A ti, por toda a paciência, apoio, carinho e preocupação demonstrados, por seres o meu exemplo de força e dedicação, por estares sempre comigo em cada dia, por sempre teres confiado em mim e fazeres de mim uma pessoa melhor e, acima de tudo, por tornares a minha vida mais bonita.

# Abreviaturas

AAC - *American College of Cardiology*  
AAS – Ácido acetilsalicílico  
ADA – *American Diabetes Association*  
AVC – Acidente Vascular Cerebral  
ADH – Hormona Antidiurética  
CSP - Cuidados de Saúde Primários  
DASH - *Dietary Approaches to Stop Hypertension*  
DC – Débito Cardíaco  
DCV – Doença Cardiovascular  
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica  
DM – *Diabetes Mellitus*  
ECA - Enzima Conversora da Angiotensina  
ECDS - *European Cardiovascular Disease Statistics*  
ENaC - Canal de Sódio Epitelial  
ESC - *European Society of Cardiology*  
EUA – Estados Unidos da América  
FR – Fator de Risco  
GITS - *Gastro-Intestinal Therapeutic System*  
HEV – Hipertrofia Ventricular Esquerda  
HTA – Hipertensão Arterial  
IMC – Índice de Massa Corporal  
INE – Instituto Nacional de Estatística  
IR – Insuficiência Renal  
IRC – Insuficiência Renal Crónica  
LO – Lesão subclínica de órgão  
MAPA - Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial  
NICE - *National Institute for Health and Care Excellence*  
NO – Óxido Nítrico  
OMS – Organização Mundial de Saúde  
PA – Pressão Arterial  
PAS – Pressão Arterial Sistólica  
PAD – Pressão Arterial Diastólica  
PE – Pré-eclâmpsia  
PNA - Péptido Natriurético Atrial



RPT – Resistência Periférica Total  
RVP – Resistência Vascular Periférica  
Sirt3 – Sirtuina 3  
SM – Síndrome Metabólica  
SNA – Sistema Nervoso Autônomo  
SNP – Sistema Nervoso Parassimpático  
SNS – Sistema Nervoso Simpático  
SOD – Superóxido Dismutase  
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona  
TFG - Taxa de Filtração Glomerular  
WHO – *World Health Organisation*

# Índice

1. Introdução.....	14
2. Objetivos.....	15
3. Materiais e Métodos.....	16
4. Hipertensão Arterial.....	17
4.1 Dados Epidemiológicos.....	17
4.2 Epidemiologia.....	18
4.3 Classificação.....	19
4.3.1. Critério etiológico.....	20
4.3.2. Critério fisiológico.....	20
4.3.3. Critério de gravidade.....	20
4.4 Hipertensão Arterial Resistente.....	21
4.5 Emergência hipertensiva e crise hipertensiva.....	21
4.6 Fisiopatologia.....	22
4.6.1 Regulação da Pressão Arterial.....	22
4.6.2 Reflexo dos barorreceptores para controlo da pressão arterial a longo prazo.....	23
4.6.3 Volume sanguíneo como controlo da PA a longo prazo.....	24
4.7 Fatores de Risco.....	24
4.8 Meios de diagnóstico.....	25
5. Abordagem terapêutica.....	29
5.1 Objetivos.....	29
5.2 Não Farmacológica.....	29
5.2.1. Cuidados na Alimentação.....	30
5.2.2. Atividade Física.....	31
5.2.3. Cessação dos hábitos tabágicos.....	32
5.3 Farmacológica.....	34
5.3.1 Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs).....	34
5.3.2 Antagonistas dos Recetores da Aldosterona (ARAs).....	35
5.3.3 Diuréticos.....	37
5.3.3.1 Diuréticos Tiazídicos.....	37
5.3.3.2 Diuréticos Pouparadores de Potássio.....	38
5.3.3.3 Diuréticos da Ansa de Henle.....	39
5.3.4 Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs).....	39
5.3.4.1 Di-hidropiridínicos.....	40
5.3.4.2 Não di-hidropiridínicos.....	41
5.3.5 Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos.....	41
5.3.6 Inibidores da renina.....	43
5.3.7 Bloqueadores dos recetores $\alpha$ -adrenérgicos.....	43
5.3.8 Agentes de ação central.....	44
5.3.9 Vasodilatadores de ação central.....	44
6. Normas de Orientação Clínica.....	46
6.1 Normas da Direção Geral de Saúde (DGS).....	46
6.2 Normas Internacionais.....	47
6.3 Critérios de Seleção de Fármacos.....	48
6.3.1 Monoterapia.....	49

6.3.2 Terapêutica Combinada.....	49
6.4 Populações Especiais.....	51
7. Papel do Farmacêutico.....	55
8. Conclusão.....	57
Referências Bibliográficas.....	58
Anexos.....	63

# Índice de Figuras

<b>Figura 1</b> – Prevalência e controlo da HTA total e por sexos, em 2015.....	18
<b>Figura 2</b> – Prescrição de fármacos antihipertensores, total e por sexos, em 2015.....	34
<b>Figura 3</b> – Mecanismos de atuação dos ARAs, dos IECAs e dos Inibidores da renina.....	36
<b>Figura 4</b> – Mecanismos de atuação dos diuréticos.....	37
<b>Figura 5</b> – Combinações de fármacos anti hipertensores.....	50

# Índice de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Periodicidade recomendada para a confirmação de HTA, de acordo com o valor inicial de PA.....	19
<b>Tabela 2</b> – Classificações dos níveis de pressão arterial medidos no consultório (mmHg).....	21
<b>Tabela 3</b> – Limites de referência da PA para o diagnóstico de HTA, de acordo com o tipo de medição realizado.....	26
<b>Tabela 4</b> – Mecanismos propostos para explicar o papel da atividade física na resistência oferecida para o desenvolvimento da HTA.....	32
<b>Tabela 5</b> – Terapia combinada utilizada no tratamento da HTA.....	50

# 1.Introdução

Após a realização de vários estudos, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem dados suficientes para afirmar que as Doenças Cardiovasculares (DCV) são responsáveis pela morte anual de cerca de 17 milhões de pessoas em todo o mundo, concluindo-se que a Hipertensão Arterial (HTA) é responsável pela ocorrência de cerca de 9,4 milhões de óbitos, ou seja, é uma das principais potenciadoras do risco de DCV, uma vez que causa mais de metade dos óbitos ocorridos dentro deste grupo. Estas são, no presente e, certamente também no futuro, a principal causa de morte, não só na Europa, representando uma parcela de 45%, mas também em Portugal, de acordo com a European Cardiovascular Disease Statistics (ECDS), no ano de 2017 (1).

Os indivíduos que possuem HTA são mais propícios a um risco de morte iminente, e ainda, ao desenvolvimento de diversas complicações, entre as quais, insuficiência renal, acidentes vasculares cerebrais (AVC), enfarte do miocárdio, perda progressiva da visão, esclerose das artérias, e várias outras patologias. É por isso urgente, a alteração dos hábitos de vida para outros mais saudáveis, de modo a prevenir o aparecimento da doença e também existir uma vigilância apertada para que seja possível o seu tratamento numa fase ainda inicial, sem ser necessário recorrer a uma terapêutica medicamentosa, podendo utilizar-se os métodos não farmacológicos como terapia inicial (2).

A HTA pode ser definida a partir dos valores de pressão arterial (PA), nos quais os riscos da realização do tratamento são superados pelas vantagens que este oferece, quando os valores que definem a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) excedem, respetivamente, 140 mmHg e 90 mmHg (3).

A prevalência da HTA é elevada em Portugal, mas apesar disso, é muito semelhante à encontrada noutros países que fazem parte do continente europeu, existindo neste momento, cerca de três milhões de adultos diagnosticados com hipertensão, no nosso país. Verifica-se uma maior prevalência no sexo masculino, relativamente ao sexo feminino, sendo essa diferença menos acentuada na população idosa (4).

## 2. Objetivos

Esta monografia tem como objetivo major, esclarecer qual a abordagem terapêutica a ser administrada nos casos de hipertensão arterial primária. Serão abordadas a classificação, fisiopatologia e fatores de risco associados a esta patologia, mas também a terapêutica não farmacológica, que engloba as alterações ao nível da alimentação, a prática regular de atividade física e a cessação dos hábitos tabágicos e a farmacológica, nas quais serão abordadas as classes de fármacos existentes e os respetivos critérios de escolha, segundo as *guidelines* em vigor. Será dado ênfase ao papel do farmacêutico no acompanhamento do doente diagnosticado com HTA e no incentivo do paciente à adesão da terapêutica e na mudança para hábitos de vida mais saudáveis.

### 3. Materiais e Métodos

Durante a realização desta monografia, a pesquisa foi maioritariamente efetuada com o auxílio de recursos digitais e físicos, nomeadamente a consulta de artigos de revisão e de livros técnicos. De modo a contextualizar o tema, foi efetuada uma pesquisa global, para assim ser possível a reunião de todos os temas a abordar ao longo da monografia.

A principal base de dados consultada foi o *Pubmed*, de onde foram retirados a maior parte dos artigos de revisão utilizados na execução desta dissertação. Foram também consultados *websites* de várias organizações, de alguma forma, relacionadas com este flagelo da HTA, tanto a nível nacional, como internacional. Também foram recolhidas informações de vários livros, sobretudo de fisiologia, fisiopatologia e farmacologia, de forma a reunir as informações necessárias para a execução da monografia.

Foi também necessário aceder aos protocolos de atuação e às *guidelines*, tanto nacionais, estabelecidas pela Direção Geral de Saúde (DGS), como as internacionais, estabelecidas pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).



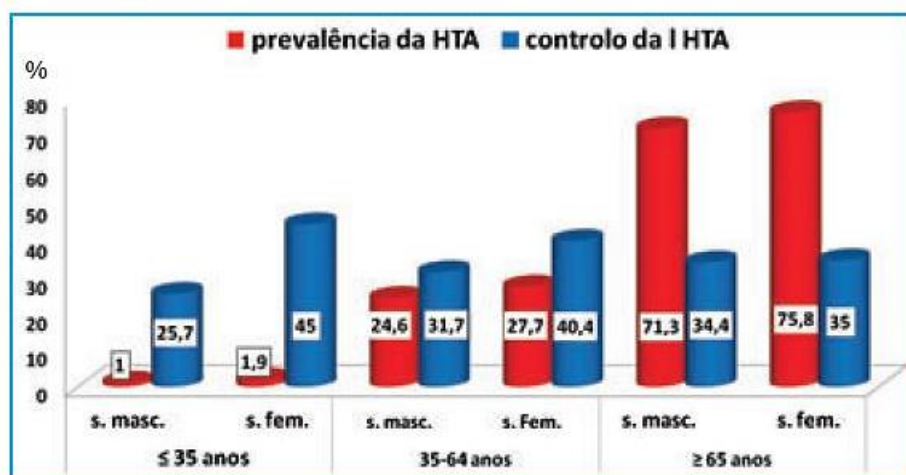
## 4. Hipertensão Arterial

### 4.1. Dados Epidemiológicos

Segundo dados retirados do Instituto Nacional de Estatística (INE), há já algumas décadas que a principal causa de morte em Portugal corresponde às doenças do aparelho cardiovascular, para as quais a HTA é considerada um dos maiores fatores de risco. No ano de 2017, estas foram responsáveis por cerca de 30% dos óbitos registados (5), acreditando-se numa exacerbação dos casos até 2025 (4). Também a World Health Organisation (WHO) considera que o aumento da PA é um dos maiores fatores de risco causador de diversas situações de incapacidade, afetando mais de um milhão de indivíduos em todo o mundo (6). Dependendo da raça ou etnia dos indivíduos, a prevalência da HTA é muito variável. Os indivíduos não hispânicos de raça negra apresentam as taxas mais altas de HTA, ao contrário dos indivíduos de raça branca de origem não hispânica que apresentam maior taxa de controlo sobre a doença, relativamente aos americanos de origem africana, aos asiáticos não hispânicos e do que os próprios hispânicos.

Após a análise de um estudo, estima-se que existam perto de três milhões de doentes hipertensos em Portugal, sendo que grande parte dos doentes não possui qualquer tipo de diagnóstico e apenas cerca de 11% possuem um correto tratamento farmacológico (7). Estima-se que entre a população adulta portuguesa, considerada entre os 18 e os 90 anos de idade, a percentagem de indivíduos com HTA ronde os 42,1%, representando assim 3 311 830 doentes. Dentro deste grupo, concluiu-se que apenas 46,1% dos indivíduos sabia que era portador da doença, 39,0% dos indivíduos tomavam algum tipo de anti hipertensor e 11,2% dos indivíduos tinha a doença totalmente controlada. O intervalo obtido de PAS variou entre 85 e 240 mmHg, enquanto que o a PAD variou entre 51 e 135 mmHg. Nos três diferentes grupos etários considerados, ou seja, menos de 35 anos, entre 35 e 64 anos e com mais de 64 anos, quanto à população masculina, as percentagens de hipertensos são, respetivamente, de 26,2%, 54,7% e 79%, enquanto que na população feminina, as percentagens são, respetivamente, de 12,4%, 41,1% e 78,7%. Estas percentagens mostram que a HTA possui uma grande prevalência em Portugal, mostrando o contraste existente entre a percentagem de população informada e com o devido conhecimento acerca do seu

estado de saúde e a população que foi corretamente diagnosticada e consegue manter o problema da HTA devidamente controlado (4).



**Figura 1** – Prevalência e controlo da HTA total e por sexos, em 2015 (8)

A HTA não é apenas um problema nacional, mas sim um problema à escala mundial, sabendo-se que no ano de 2010, a prevalência afetava cerca de 1,39 biliões de cidadãos, o que representa uma percentagem de 31% de adultos afetados por esta patologia. No período decorrido entre os anos de 2000 e 2010, a prevalência da HTA sofreu uma diminuição de 2,6% nos países desenvolvidos e, por outro lado, ocorreu um aumento de 7,7% nos países em desenvolvimento (9).

Entre os países pertencentes ao continente Europeu, a prevalência da HTA em Portugal é inferior a Alemanha e Espanha que possuem, respetivamente, percentagens iguais a 47,0% e 55,0%. Por outro lado, vai ser superior a países como Suécia, Itália e Inglaterra, nos quais as percentagens rondam, respetivamente, os valores de 38,0%, 38,0% e 42,0% (4).

## 4.2. Definição

Segundo a classificação da DGS, a HTA surge quando os valores de PA se encontram acima dos valores considerados normais, de uma forma crónica e, consoante a idade ou o género da pessoa (1,2).

Considera-se que um doente é hipertenso, quando este apresenta um valor de PAS igual ou superior a 140 mmHg e/ou um valor de PAD igual ou superior a 90 mmHg, em medições efetuadas em diferentes momentos do dia e em diferentes dias. Estima-se que um doente que sofra de pré-hipertensão venha a desenvolver HTA nos dois a quatro anos seguintes, em cerca de 30 a 40% dos casos (10). Tanto a PAS como a PAD estão

associadas à lesão de órgãos-alvo, sendo que a hipertensão sistólica isolada também não é considerada como benigna. Na maioria das vezes é assintomática e só consegue ser diagnosticada após os danos já causados no corpo humano (1,11).

Estas medições devem ser efetuadas num consultório e em diferentes ocasiões, em pelo menos duas diferentes consultas, com um intervalo mínimo entre elas de uma semana, verificando-se a ocorrência de uma elevação persistente da HTA (12).

**Tabela 1** – Periodicidade recomendada para a confirmação de HTA, de acordo com o valor inicial de PA (13)

PA inicial (mmHg)		Recomendações
PA Sistólica	PA Diastólica	
< 130	< 85	Reavaliação até 2 anos
130 – 139	85 – 89	Reavaliação em 1 ano
140 – 159	90 – 99	Confirmação dentro de 2 meses
160 – 179	100 - 109	Confirmação dentro de 1 mês
≥ 180	≥ 110	Avaliação imediata ou confirmação em uma semana, de acordo com a situação clínica

Apesar de ser considerada uma doença, pode também ser um sinal de alerta para a presença de várias patologias. Habitualmente atinge o seu valor máximo ao despertar, e atinge o seu mínimo durante o período de descanso noturno (7).

Vários estudos revelaram a existência de uma relação entre recém-nascidos de baixo peso e a crescente possibilidade de aparecimento de HTA na vida adulta (14).

### 4.3. Classificação

A HTA pode ser classificada de acordo com três critérios individuais: etiológico, fisiopatológico ou de gravidade. O critério etiológico classifica a HTA de acordo com a sua causa, enquanto que o critério fisiopatológico tem em conta os valores da PAS e da PAD. O critério de gravidade é definido pela OMS, que considera quatro níveis de hipertensão, enquanto que a DGS tem em conta apenas três níveis, na sua classificação. É importante ter em consideração a conjugação de todos estes critérios, de forma (7).

#### **4.3.1. Critério etiológico**

Nos casos em que a HTA possui uma origem desconhecida, ou seja, idiopática, é diagnosticada HTA primária ou essencial. Perante esta possibilidade, existe a suspeita de fatores genéticos e ambientais, podendo ainda existir várias causas que a tornam multifatorial (11,14). As mutações genéticas que são mais frequentemente associadas ocorrem no angiotensinogênio, nos recetores  $\beta_2$ -adrenérgicos e na  $\alpha$ -aducina, uma proteína constituinte do citoesqueleto (11). Por outro lado, quando existe uma patologia previamente diagnosticada, que é considerada a causa da HTA, ou até mesmo, devido à toma de algum fármaco, estamos perante um caso de hipertensão secundária (7).

Apenas uma percentagem de 10 a 15% pertence ao último grupo, o que indica que só um pequeno grupo de portadores de HTA conhece a causa específica da sua doença. Nestes casos, opta-se por tratar essa causa específica pois, quando ela for resolvida, a hipertensão tenderá a desaparecer. Algumas dessas causas podem resolver-se por método cirúrgico definitivo, sendo algumas delas, constrição da artéria renal, coartação da artéria aorta, feocromocitoma, doença de Cushing e aldosteronismo primário (11).

Pode ainda, dever-se à apneia do sono, ao uso de contraceptivos orais ou gravidez (7).

#### **4.3.2. Critério fisiológico**

Quanto ao critério fisiológico, estamos perante um caso de hipertensão sistólica, quando a PAS é igual ou superior a 140 mmHg, enquanto que a PAD se mantém igual ou inferior a 90 mmHg. Esta pode surgir em várias situações, tal como bradicardia, insuficiência aórtica, febre, anemia, fístulas arteriovenosas ou perda da capacidade de distensão da artéria aorta, devido ao aumento da sua rigidez, o que se verifica com a deposição das placas ateroscleróticas.

Por outro lado, nos casos de hipertensão sistólica e diastólica surge um aumento do débito cardíaco, da resistência vascular periférica (RVP) ou de ambas as situações (7).

#### **4.3.3 Critério da gravidade**

Este último critério assenta em premissas definidas pela OMS, que classifica a HTA em três graus: é considerada ligeira (grau 1) quando os valores da PAS e PAD são, respetivamente entre 140 a 159/90 a 99 mmHg; é considerada moderada (grau 2), quando os valores se situam nos intervalos de 160 a 179/100 a 109 mmHg; é

considerada grave (grau 3), quando os valores são superiores a 180/110 mmHg (7,12). Quando as PAS e PAD se encontram em diferentes intervalos, é habitual considerar a categoria onde se encontra o valor mais elevado.

**Tabela 2** – Classificações dos níveis de pressão arterial medidos no consultório (mmHg) (2)

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120-129	e/ou	80-84
Normal Alta	130-139	e/ou	85-89
Hipertensão Grau 1	140-159	e/ou	90-99
Hipertensão Grau 2	160-179	e/ou	100-109
Hipertensão Grau 3	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥140	e	<90

#### 4.4. Hipertensão Arterial Resistente

Estamos perante um caso de HTA resistente, quando os valores médios de PA não se encontram nos valores pretendidos, apesar do tratamento já ser efetuado com a combinação de três fármacos anti hipertensores, devendo um deles ser um diurético. É também possível que estes valores se encontrem alterados devido à baixa adesão terapêutica por parte do paciente, terapêutica instituída inapropriada, ou ainda, a existência de interações farmacológicas (15).

#### 4.5. Crise Hipertensiva e Emergência Hipertensiva

É ainda possível fazer a distinção entre crise hipertensiva e emergência hipertensiva. As crises hipertensivas são também classificadas como HTA grave pois, a PAS e a PAD atingem respetivamente, valores iguais ou superiores a 180 e a 120 mmHg, não existindo qualquer tipo de lesão nos órgãos alvo, ao contrário das emergências hipertensivas, durante as quais, além da elevada PA, também existe lesão dos órgãos alvo, tais como encefalopatia hipertensiva, AVC, edema pulmonar, enfarte do miocárdio (12,16,17). As crises hipertensivas podem ser acompanhadas por cefaleias e alterações visuais (17).

## 4.6. Fisiopatologia

### 4.6.1. Regulação da Pressão Arterial

A PA designa-se como a força, com a qual o sangue se desloca no interior dos vasos sanguíneos, neste caso, das artérias. Subdivide-se em PAS, momento no qual ocorre a contratura do músculo cardíaco, movimento designado por sístole, que bombeia o sangue arterial pela aorta, garantindo assim o fluxo sanguíneo a todos os órgãos do corpo, excetuando os pulmões (2,14), e em PAD, momento no qual ocorre o relaxamento do músculo cardíaco e este se volta a encher de sangue previamente oxigenado (2).

A pressão arterial sistêmica média resulta do produto entre o débito cardíaco (DC) e a resistência vascular periférica (RVP):

$$PAS = DC \times RVP \quad (1)$$

A conjugação do DC com a RVP é responsável por definir a pressão arterial sistêmica média, uma vez que definem, num determinado intervalo de tempo, o volume de sangue que percorre as artérias. Uma vez que o DC representa o volume de sangue que é bombeado do coração para as artérias, por unidade de tempo, este vai ser um dos responsáveis por determinar o volume arterial médio e a pressão arterial média (PAM). Por outro lado, a resistência ocorre principalmente ao nível das arteríolas e, por isso, a RVP vai corresponder à resistência arterial total, sendo esta a responsável por influenciar a PAS (14).

A circulação sanguínea ao nível das artérias pulmonares e sistêmicas é em tudo semelhante, apenas variando as pressões se houver qualquer alteração ao nível da resistência, concluindo-se que a resistência vascular pulmonar total é inferior à resistência vascular periférica (14).

Os reflexos dos barorreceptores contribuem para o equilíbrio homeostático do corpo humano, ao reconhecerem alterações ocorrentes no Sistema Nervoso Autônomo (SNA), uma vez que as suas fibras nervosas são responsáveis pela inervação do coração e dos vasos sanguíneos. Podem também ocorrer alterações ao nível do sistema endócrino, existindo maior ou menor libertação de hormonas, das quais fazem parte a noradrenalina, a angiotensina II e a hormona antidiurética (ADH) (14).

#### **4.6.2. Reflexo dos Barorreceptores para controlo da PA a curto prazo**

Os barorreceptores arteriais vão responder a alterações na normal conformação do vaso, quer sejam situações de distensão ou contração, devido à enorme quantidade de terminações nervosas ramificadas existentes. Estão presentes nos seios carotídeos e no arco da aorta e quando são detetadas alterações, o tronco encefálico vai ser o responsável por aumentar ou diminuir a frequência de descarga transmitida pelo neurónio eferente. Nos casos de HTA, essa frequência vai ser superior, dado que a resposta dos neurónios eferentes é diretamente proporcional à PAM (14).

O centro cardiovascular bulbar funciona como o integrador dos estímulos provenientes dos barorreceptores arteriais. Quanto mais elevada a PA, maiores vão ser os estímulos recebidos, de modo a que haja uma diminuição do impulso do Sistema Nervoso Simpático (SNS) a atuar no coração, arteríolas e veias, enquanto ocorre um aumento do impulso do Sistema Nervoso Parassimpático (SNP), de modo a diminuir a PA. Assim, a contração ventricular diminui a sua frequência, enquanto simultaneamente se dá o fenómeno de constrição arteriolar e venosa. Este mecanismo homeostático tem como finalidade diminuir o DC, devido à diminuição da frequência cardíaca, do volume sistólico e da resistência vascular periférica. Devido ao elevado esforço efetuado por parte do ventrículo esquerdo, pois este tem de bombear contra uma PA elevada, designada por pós-carga, existe um trabalho muscular exagerado, o que leva ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda, o que apesar de a curto prazo funcionar como um processo adaptativo, a longo prazo provoca alterações ao nível das células miocárdicas, o que poderá provocar angina de peito e insuficiência coronária, o que levará a uma crescente dificuldade de fazer chegar o fluxo de sangue a todos os tecidos do organismo, o que aumenta a sua fragilidade, surgindo por fim arritmias e insuficiência cardíaca. Enquanto isso, as paredes arteriais vão também ficar deformadas, o que aumenta o risco da possibilidade de ocorrência de aterosclerose e trombose, devido à formação de coágulos. Em casos extremos, podem aparecer aneurismas e hemorragias cerebrais (18). No entanto, os barorreceptores arteriais não podem ser considerados sentinelas definitivos, uma vez que eles sofrem um processo de adaptação, nos casos em que a PA se desvia dos seus valores considerados normais, durante vários dias, existindo assim uma perda da sua sensibilidade (14).

Existem ainda outros barorreceptores com diferentes localizações anatómicas, nomeadamente nas grandes veias de circulação sistémica, nos vasos responsáveis pela irrigação pulmonar e do músculo cardíaco, sendo que estes são mais sensíveis a qualquer alteração que ocorra na PA (14).

#### **4.6.3. Volume sanguíneo como controlo da PA a longo prazo**

O volume de sangue circulante é um importante fator na regulação da PA pois, controla várias variáveis, entre elas, a pressão venosa, o retorno venoso, o volume diastólico final, o volume sistólico e o débito cardíaco. Consequentemente, quanto maior o volume sanguíneo, mais elevada será a PA, logo é necessário repor a homeostasia, o que acontece através de um mecanismo de feedback negativo. Assim, o componente plasmático do sangue é diminuído, através do aumento da excreção por via renal de sódio e água (14).

Assim, outro dos controladores da PA é o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). O aparelho justaglomerular presente nos rins, possui na sua estrutura células justaglomerulares, células estas que são as responsáveis pela secreção de uma enzima, a renina. Esta enzima é responsável pela clivagem do angiotensinogénio, uma proteína produzida pelo fígado, em angiotensina I, um polipéptido de menores dimensões. Esta péptido sofre outra clivagem, dando origem à angiotensina II, conversão esta que é mediada pela Enzima Conversora da Angiotensina (ECA) localizada, sobretudo, na superfície luminal das células endoteliais dos capilares. Um dos papéis mais importantes da angiotensina II é na estimulação da secreção de aldosterona, a partir do córtex suprarrenal, assim como na constrição das arteríolas. Quando a PA se encontra elevada e é necessário excretar sódio e água, as concentrações plasmáticas de angiotensina II e de aldosterona encontram-se muito baixas, o que irá diminuir a reabsorção de sódio e água nos tubos coletores. É possível concluir que, nalguns casos, a HTA pode ter origem na deficiente capacidade de excreção renal. Assim, quanto maior for a PA, menores vão ser as concentrações plasmáticas de ADH e angiotensina II (14).

Outro controlador da HTA é o Péptido Natriurético Atrial (PNA), uma hormona secretada pelas células auriculares. Este péptido é libertado quando ocorre uma distensão das aurículas e tem como principais funções inibir a secreção de aldosterona, inibir a reabsorção de sódio e, além disso, aumentar a Taxa de Filtração Glomerular (TFG), aumentando assim, favoravelmente, a excreção de sódio, processo que se pode designar de natriurese por pressão (14).

#### **4.7. Fatores de Risco**

A HTA é um grave problema de saúde pública que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Apesar da sua causa ser desconhecida em cerca de 90 a 95%, existem



vários fatores considerados de risco que podem aumentar a probabilidade da ocorrência do problema e contribuir para o seu desenvolvimento. Esses fatores podem dividir-se em três categorias principais: modificáveis, não modificáveis e associados a várias doenças e lesões de órgãos-alvo (2).

Os fatores de risco não modificáveis são aqueles que não podem ser contrariados ou controlados por nada nem ninguém e, entre eles destacam-se o sexo masculino, idade avançada, raça negra e os antecedentes familiares, bem como a carga genética transmitida (7,19). Os fatores de risco modificáveis referem-se aos hábitos e estilo de vida do indivíduo, podendo ser diminuídos ou até mesmo descontinuados por vontade própria, após a consciencialização do perigo iminente. Entre estes, encontram-se o excesso de peso, o consumo de tabaco e álcool (7), mas também, o uso de contraceptivos orais e de anti inflamatórios (19). Quanto aos fatores de risco associados a várias doenças e a possíveis lesões de órgãos alvo, estes englobam as dislipidémias, como a hipercolesterolémia e a hipertrigliceridémia, intolerância à glucose e, consequentemente, diabetes *mellitus*. Engloba também as lesões em órgãos-alvo, nomeadamente ao nível do coração, vasos, rins, retina e sistema nervoso (7,19). A associação de vários destes fatores pode induzir um aumento da PA, uma vez que existe uma relação sinérgica entre eles (2), assim como o desenvolvimento de complicações cardiovasculares e insuficiência renal. Também estes podem levar a um aumento da PA, entrando num efeito “bola de neve” (19).

Durante a monitorização da HTA, a avaliação do risco CV absoluto é feita utilizando o algoritmo de risco cardiovascular SCORE, presente no anexo 1, sendo que este se subdivide em quatro diferentes categorias: risco acrescido baixo (cor verde), risco acrescido moderado (cor amarela), risco acrescido alto (cor laranja) e, por último, risco acrescido muito alto (cor vermelha). A linha pontilhada define o limite no qual se deve dar início ao tratamento, tendo em consideração dois fatores: os valores da PA e a quantidade de fatores de risco existente, ou mesmo a presença ou ausência de DCV ou doença renal (12).

#### **4.8. Meios de Diagnóstico**

Para um doente ser diagnosticado com HTA, a PA tem de se encontrar elevada em dois momentos diferentes, ou seja, em duas diferentes consultas, com um intervalo mínimo de duas semanas. Após o diagnóstico de HTA, é importante verificar se esta possui causas intrínsecas, ou seja, diferenciar entre hipertensão primária ou essencial e hipertensão secundária. De seguida, é importante conhecer a história clínica, não

esquecendo os antecedentes familiares, efetuar o exame físico, de modo a obter os valores da PA e compreender o risco cardiovascular, assim como a possível lesão de outros órgãos (20). Segundo o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), estamos perante o diagnóstico de HTA quando a pressão sistólica e diastólica são, respetivamente, iguais ou superiores a 140/90 mmHg (21).

**Tabela 3** – Limites de referência da PA para o diagnóstico de HTA, de acordo com o tipo de medição realizado (12)

Tipo de medição		PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Consultório		140	90
24 horas (MAPA)	Global (24 horas)	125 – 130	80
	Período do dia (7-23h)	130 – 135	85
	Período da noite (23-7h)	120	70
Automedição no domicílio		130 – 135	85

Um dos métodos, em tempos, mais utilizados, mas que hoje começa a cair em desuso, sugere a utilização de um aparelho designado por esfigmomanómetro, com o auxílio de um estetoscópio, no qual é colocada uma braçadeira insuflável no membro superior do indivíduo, ligada a uma bomba que permite fazer com que a manga insuffle. A braçadeira deve ser colocada entre 2 e 3 cm, acima da articulação do cotovelo e centrada sobre a artéria braquial, na qual é possível auscultar o som efetuado pelo fluxo sanguíneo, devendo o braço estar posicionado, de modo a que a artéria se encontre ao nível do coração. Inicialmente, a circulação sanguínea ao longo da artéria fica impedida, devido à compressão causada pela braçadeira, não se detetando qualquer pulsação. De seguida, é possível abrir a válvula de saída de ar, que permite a diminuição da pressão sobre a artéria, reiniciando-se o fluxo sanguíneo que é identificado pelo seu ruído, através do estetoscópio. Esta pressão é identificada como pressão arterial máxima ou sistólica. À medida que o ar vai sendo libertado, é possível continuar a ouvir os ruídos das pulsações, até ao momento em que o sangue consegue circular livremente, encontrando-se a pressão arterial mínima ou diastólica. Atualmente, opta-se principalmente pelos aparelhos automáticos e que meçam a PA no membro superior. O aparelho utilizado deve ser validado por entidade independente e ser submetido a

uma calibração regular. É importante referir que em doentes portadores de arritmia, as medições devem ser efetuadas manualmente (6,22,23).

Para o diagnóstico, deve também considerar-se a Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA), um método que pode ser considerado mais vantajoso ao nível dos Cuidados de Saúde Primários (CSP) pois, vai permitir diagnosticar a Hipertensão de Bata Branca, a Hipertensão Mascarada, e ainda, a Hipertensão Noturna Isolada (24), sendo também possível avaliar o controlo da PA em doentes hipertensos, já previamente diagnosticados (20).

A Hipertensão de Bata Branca surge quando a PA é elevada, apenas quando os doentes estão no consultório, envoltos em toda a pressão e stress provocados pelo ambiente hospitalar. A Hipertensão Mascarada, pelo contrário, surge quando o doente apresenta valores de PA considerados normais, durante a consulta, mas esta se encontra elevada durante o seu normal quotidiano. A Hipertensão Noturna Isolada surge apenas durante o período noturno (24).

Estudos comprovam que elevados valores de PA obtidos no domicílio estão mais fortemente correlacionados com as lesões nos órgãos-alvo, bem como as consequências cardiovasculares, do que os elevados valores obtidos quando a medição é efetuada em meio hospitalar (20,24).

Existem algumas regras a seguir para que a medição da HTA seja corretamente efetuada e não induza em erro. É importante que o doente esteja num ambiente calmo, tanto no consultório, como em sua casa, e efetuar a medição após cinco minutos de repouso. É importante não ter ingerido qualquer tipo de estimulante, ou ainda não ter efetuado qualquer tipo de atividade física nos 30 minutos precedentes. A bexiga deve estar vazia e o membro superior deve estar desnudado. O doente deve estar corretamente sentado, possuindo as costas e o braço apoiados, os pés assentes no chão e em silêncio, sendo que o braço utilizado deve ser aquele onde se registaram as medições mais elevadas, sendo que logo, na primeira consulta é indispensável efetuar a medição nos dois braços. Para uma correta avaliação da PA, esta deve ser medida duas vezes por dia, de preferência de manhã e à tarde, entre quatro e sete dias consecutivos. É importante que fique sempre registado o dia e a hora da medição (2).

Uma vez que estamos numa era digital, considera-se bastante importante a utilização das novas tecnologias no auxílio da deteção de novos casos de HTA. Existem várias aplicações para smartphones que oferecem uma panóplia de ferramentas, tais como lembretes diários, a possibilidade de gravar todos os resultados obtidos das medições, de forma a existir uma monitorização mais consistente. Também os smartwatches vieram revolucionar o modo de diagnóstico, principalmente entre os jovens e jovens adultos pois, são bastante úteis para medição instantânea da PA e

também para a deteção de possíveis crises hipertensivas que possam surgir, começando a ser reconhecidos como uma importante fonte de diagnóstico. Por outro lado, alguns dos monitores utilizados em ambulatório medem continuamente a PA, em intervalos de 15 a 30 minutos, durante o dia, e em intervalos de 15 a 60 minutos durante o período noturno, o que se torna bastante desconfortável e limitativo para a habitual rotina diária do doente (21).

O uso das ferramentas digitais facilita a comunicação entre o médico e o doente, permitindo a correta gravação, o armazenamento e a transmissão dos dados obtidos. Assim, é possível promover um estilo de vida mais saudável e também, melhorar o acesso a prescrições médicas (25).

## **5. Abordagem terapêutica**

### **5.1. Objetivos**

A curto prazo, o principal objetivo da terapêutica anti hipertensora é a redução dos valores de PAS e PAD. Assim, esperam-se alcançar valores inferiores a 140 e 90 mmHg, desde que não existam quaisquer contraindicações e que estes sejam bem tolerados pelo doente (12).

A terapêutica anti hipertensora tem como principais objetivos reduzir as taxas de mortalidade e de morbilidade associadas ao elevado fator de risco que é a HTA, principalmente em doentes que apresentam, concomitantemente, um grande risco de DCV. Existem doentes que apresentam ainda, outros diagnósticos anteriores, tais como, diabetes com presença de microalbuminúria, para os quais é extremamente importante reduzir a PA para valores ainda mais baixos, que correspondem a 130/80 mmHg, insuficiência cardíaca, nefropatia e, ainda, prevenção do AVC. Vários estudos têm demonstrado que o uso de terapêutica adequada reduz o risco de ocorrência de AVC, de enfarte do miocárdio e de insuficiência cardíaca, respetivamente, até 40%, 25% e 50% (26).

Quanto à terapêutica, esta pode subdividir-se em terapêutica farmacológica e terapêutica não farmacológica. A primeira vai ter como objetivo principal, a redução da PA, enquanto a segunda sugere alterações ao nível do estilo de vida.

### **5.2. Não Farmacológica**

Assim que é obtido o diagnóstico de HTA, é importante incutir de imediato ao doente, a importância da adoção de um estilo de vida mais saudável, para que este possa ser iniciado o mais rapidamente possível. Existem três pontos cruciais onde é imprescindível atuar: na alimentação, na atividade física e nos hábitos tabágicos (6).

É importante referir que em determinados casos, considerados não muito graves, a terapêutica não farmacológica pode ser suficiente para que haja diminuição da PA. No entanto, caso não se observem melhorias no estado de saúde, é necessário recorrer à terapêutica farmacológica. Assim, esta não pode ser administrada isoladamente, ao contrário da terapêutica não farmacológica (18).

### **5.2.1. Cuidados na Alimentação**

Ao nível da alimentação, é importante a adoção de uma dieta que seja variada e equilibrada, na qual devem predominar o consumo de frutas, legumes e leguminosas. Deve ainda ser pobre em gorduras, sejam elas totais ou saturadas. Também é importante que o consumo de sal seja moderado, sendo que o valor ingerido não deve ultrapassar os 5,8g por dia, podendo ser substituído por condimentos mais saudáveis, tais como ervas aromáticas. Neste momento é ingerido diariamente, cerca de 10,7g de sal, o que corresponde quase ao dobro das recomendações definidas pela OMS (1,12,18). No entanto, é importante que esta restrição não seja excessiva, uma vez que o seu défice leva à maior produção de renina e aldosterona, que consequentemente levam ao aumento da PA. Deve diminuir-se a ingestão de alguns alimentos, como por exemplo, carnes vermelhas, gema de ovo, queijo e manteiga, produtos de charcutaria e refeições pré-cozinhadas (2).

Os nutrientes desempenham cada vez mais, um papel de destaque no combate à HTA, tanto na prevenção, como no tratamento. Estudos recentes demonstram um possível benefício no controlo da HTA, através da administração de suplementos formados por vários componentes presentes nos alimentos, de entre os quais, vitamina C, vitamina E, L-arginina e ácido alfa-lipóico. Relativamente à vitamina C, tem-se verificado quanto mais elevada a sua concentração plasmática, menor é o risco de atingir valores elevados de PA e, consequentemente, menor é o risco do aparecimento de DCV, verificando-se que a sua relação é inversamente proporcional. Para que seja possível que a PA se mantenha estabilizada, a concentração plasmática de ácido ascórbico deve ser no mínimo, de 100  $\mu\text{mol/L}$ . Em indivíduos diagnosticados com HTA, o consumo diário de 500 mg/dia de vitamina C mostrou uma diminuição, tanto da PAS como da PAD, respetivamente, de 4,85 mmHg e de 1,67 mmHg. Quanto à vitamina E, os resultados do mesmo estudo demonstraram que, elevadas concentrações plasmáticas de tocoferol estavam associadas a uma diminuição do risco da ocorrência de HTA. Neste caso, a administração de 133 mg durante o período de 27 semanas apenas diminui a PAS. Quanto à suplementação com L-arginina, esta vai ser benéfica também para as grávidas, reduzindo o risco de pré-eclâmpsia, ou seja, um fenómeno que ocorre na segunda metade da gravidez e se caracteriza pelo aumento da PA, proteinúria, edema das extremidades e cefaleias, sendo também responsável pela redução do risco de nascimento prematuro. A administração de uma dose entre 4 e 24 g, diariamente durante um período de quatro semanas, mostrou diminuição da PAS e da PAD, respetivamente, em 5,4 mmHg e 2,7 mmHg, nos indivíduos previamente diagnosticados com HTA e apenas da PAD na mulher grávida. Quanto ao ácido alfa-

lipóico, os efeitos deste foram observados em associação a acetil-L-carnitina, sendo administrados 200 mg do primeiro e 500 mg do segundo, 2 vezes por dia, durante um período de 16 semanas. Após o término do tratamento, foi possível constatar a redução da PAS e da PAD (1).

A alimentação é um dos fatores que vai influenciar tanto a diminuição, como a manutenção do peso corporal, uma vez que o Índice de Massa Corporal (IMC) deve estar contido num intervalo entre 18,5 e 25 kg/m<sup>2</sup>. Um parâmetro ainda mais significativo do que o IMC é o perímetro abdominal, que deve ser inferior a 94 cm no homem e inferior a 80 cm na mulher. Este consegue informar-nos acerca do risco de DCV (12,27).

A redução do consumo de potássio ou de cálcio aumentam o risco da ocorrência de HTA (11).

O consumo de álcool deve ser moderado, ou até mesmo evitado, não devendo exceder um copo de vinho tinto à refeição principal (2).

### **5.2.2. Atividade Física**

Para a adoção de um estilo de vida saudável, não basta ter apenas cuidados ao nível da alimentação, tendo esta de ser complementada com a prática regular de atividade física, respeitando sempre as capacidades e os limites de cada indivíduo, podendo ser classificada como uma medida preventiva, quando a HTA ainda não se instalou, ou como uma medida terapêutica, no caso de esta já ter sido diagnosticada (10).

Estudos demonstraram que mais de 5 horas de treino por semana reduzem a incidência de HTA, nos anos de vida posteriores. Com a sua prática regular, existe menor probabilidade de um indivíduo portador de pré-hipertensão arterial desenvolver, de facto, HTA. Ao nível dos pré-hipertensos, a realização de exercícios aeróbicos trouxe diminuições significativas, tanto na PAS como na PAD, sendo respetivamente de 4,3 mmHg e de 1,7 mmHg. Em indivíduos normotensos, estes exercícios apenas conseguiram diminuir a PAD em 1,1 mmHg (10).

A prática de exercício permite reduzir, na maioria das vezes, os valores de PA. Os exercícios maioritariamente recomendados são aqueles que englobam movimentos cíclicos ou aeróbios, como por exemplo, natação, ciclismo, corridas ou caminhadas. De modo a evitar a rotina e o sedentarismo, é aconselhada a prática de atividade física com duração entre 30 e 60 minutos, quatro a sete dias por semana. Devem ser evitados os exercícios que incluam um elevado esforço físico, tal como o levantamento de pesos pois, estes fazem com que a PA aumente, pelo que não é o fim desejável (2,12,18).

Para incrementar ainda mais a atividade física diária, é importante a utilização de um pedômetro, de modo a promover a contagem diária de passos, sendo recomendados, no mínimo, 10.000 passos por dia, para se verificarem efeitos redutores na PAS e na PAD. Existem alguns mecanismos propostos para explicar o papel da atividade física na resistência oferecida para o desenvolvimento da HTA (10), como se pode observar na Tabela 4 .

**Tabela 4** – Mecanismos propostos para explicar o papel da atividade física na resistência oferecida para o desenvolvimento da HTA (10)

↓ Resistência vascular	↑ Função endotelial
↓ Rigidez arterial	↑ Sensibilidade à insulina
↓ Stress oxidativo	↑ Função renal
↓ Processos inflamatórios	↑ Manutenção das concentrações de Na <sup>+</sup>
↓ Massa corporal	↑ Sensibilidade dos barorreceptores
↓ Atividade SNS	↑ Atividade SNP
↓ Atividade SRAA	↑ Angiogénese
↓ Resposta vascular perante estimulação dos recetores adrenérgicos e endotelina	↑ Arteriogénese
↓ Espessura das camadas média e íntima	↑ Compliance Arterial
↓ Stress Psicossocial	↑ Diâmetro do lúmen arterial

### 5.2.3. Cessação dos hábitos tabágicos

Segundo alguns dados da OMS, a percentagem de população fumadora situa-se entre os 20 e os 26%, numa proporção de 3,5 homens fumadores por cada mulher fumadora. As DCV são duas a quatro vezes mais recorrentes nos indivíduos fumadores, devido aos cerca de quatro mil constituintes químicos do cigarro, com diversos efeitos tóxicos e irritantes (18).

Também os fumadores passivos contribuem para a taxa de morbidade e mortalidade, devido ao risco de DCV pois, aumentam a incidência de HTA. Vários outros estudos demonstram a existência de uma forte associação entre os fumadores passivos e a elevada PA existente na população adulta. Verifica-se a existência de uma relação linear entre o aumento da HTA e a constante exposição ao fumo do cigarro, sendo essa relação mais evidente nos indivíduos do sexo masculino. A exposição diária aumenta em cerca de 11% o risco desse indivíduo ser futuramente diagnosticado com HTA, relativamente àqueles que estão expostos poucas ou nenhuma vez. Para além dos



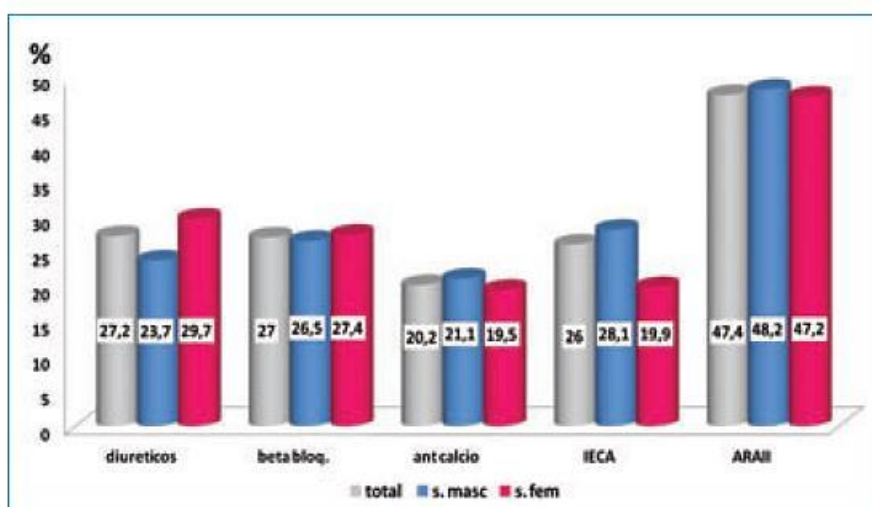
fumadores ativos, também os fumadores passivos, mesmo que tenham uma pequena exposição ao fumo do tabaco, sofrem um ligeiro aumento da PA, durante um intervalo de tempo, que pode durar no máximo, 24 horas (28).

São os processos de stress oxidativo, alterações metabólicas e alteração da função mitocondrial os responsáveis pela disfunção endotelial. Todavia, mesmo com a cessação tabágica, o risco de DCV permanece elevado. Além disso, está cientificamente comprovado que o consumo de tabaco exerce um efeito antagônico sobre os fármacos anti hipertensores, reduzindo a sua resposta, devido à ocorrência de interações metabólicas. Durante a exposição, ocorre uma produção exagerada do radical superóxido, ao nível das mitocôndrias, provocando redução na produção de óxido nítrico (NO). O simples ato de fumar faz com que a PA aumente, tanto em indivíduos normotensos, como em hipertensos. Estudos anteriores demonstraram que o stress oxidativo contribui para a HTA através do aparecimento de vasoconstrição, disfunção renal e inflamação (29). A vasoconstrição acontece devido à libertação de catecolaminas induzida pela nicotina, tendo esta, como principal metabolito, a cotinina, sendo por isso, utilizada como um biomarcador de exposição ao tabaco. A elevação da PA ocorre porque a nicotina vai funcionar como um agonista adrenérgico, existindo, posteriormente, uma diminuição da PA, devido aos seus efeitos depressores (28). A disfunção endotelial e a HTA estão associadas devido à hiperacetilação da enzima superóxido dismutase (SOD), da qual resulta a sua inativação. A diminuição da expressão da desacetilase mitocondrial sirtuina 3 (Sirt3) é o acontecimento responsável por essa hiperacetilação, que aumenta a produção do radical superóxido, levando à oxidação da cardiolipina, e também à inativação da produção de NO, a partir do endotélio, o que contribui para o relaxamento endotelial, causador de alterações estruturais irreversíveis, como se pode observar no anexo 2. Este relaxamento vai afetar a resistência e a condução dos vasos (29).

A HTA é considerada um fenómeno multifatorial mediado por várias vias, de entre as quais, a central, a inflamatória e a metabólica pois, o fumo do cigarro aumenta a inflamação, estimula a atividade do SNS e causa alterações metabólicas, sendo todos considerados como importantes fatores de risco na disfunção endotelial. É então, de extrema importância combater esta adição pois, continua a ser um dos maiores flagelos da atualidade, responsável pelos mais variados problemas de saúde da atualidade, apesar de todas as medidas de alerta e dos mais variados meios de informação já instituídos (29).

### 5.3. Farmacológica

Alguns estudos demonstraram que a PA apenas é diminuída quando da administração da terapêutica farmacológica recomendada. Assim, as lesões dos vasos sanguíneos têm menor tendência na sua progressão logo, as taxas de mortalidade e morbidade vão também diminuir (11). O objetivo da administração de fármacos é a diminuição do DC e/ou da RVP (14). O conhecimento do mecanismo de atuação de cada hipertenso, bem como dos seus locais de ação permite concluir acerca da sua eficácia e dos seus efeitos tóxicos (7).



**Figura 2** – Prescrição de fármacos antihipertensores, total e por sexos, em 2015 (8)

#### 5.3.1. Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs)

Desta classe de fármacos anti hipertensores fazem parte o captopril, enalapril, perindopril, lisinopril, ramipril, quinapril, benazepril, cilazapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, imidapril e zofenapril. O sistema renina-angiotensina está presente nos tecidos cardíacos, cerebrais, renais, nas células endoteliais dos grandes e pequenos vasos e ainda nas células endoteliais pulmonares, controlando a quantidade de angiotensina II que entra em circulação. Os IECAs poderão atuar em todos estes locais, para além da angiotensina presente no plasma circulante. Vários estudos comprovam que os níveis plasmáticos de renina estão relacionados com a eficácia deste grupo de anti hipertensores (30,31).

Esta classe de fármacos tem como objetivo final impedir a formação de angiotensina II a partir da angiotensina I, inibindo assim a ECA, ocorrendo

posteriormente vasodilatação arteriolar e diminuição da RVP, sem que o DC permaneça alterado. A diminuição da concentração plasmática de angiotensina II e a diminuição dos seus recetores fazem com que as células constituintes do músculo liso, assim como as paredes ventriculares do músculo cardíaco não entrem em colapso (14). A menor produção de angiotensina II proporciona um aumento da dilatação arterial e venosa, reduzindo ambas as pressões. A atividade adrenérgica é também diminuída, o que afeta a libertação de neurotransmissores pelo SNS e a recaptação de noradrenalina. Atuam também como diuréticos pois, promovem a excreção renal de sódio e água, respetivamente designadas por natriurese e diurese, o que vai diminuir o volume sanguíneo, o DC e consequentemente, a PA (31).

Simultaneamente, são também responsáveis pelo aumento dos níveis de bradicinina, um péptido vasodilatador, uma vez que a cinase II é diminuída e é esta a responsável pela sua degradação. Este facto contribui para o aumento do processo vasodilatador e para o aparecimento de tosse seca, um dos efeitos secundários que surge em cerca de 10% dos casos (30,31).

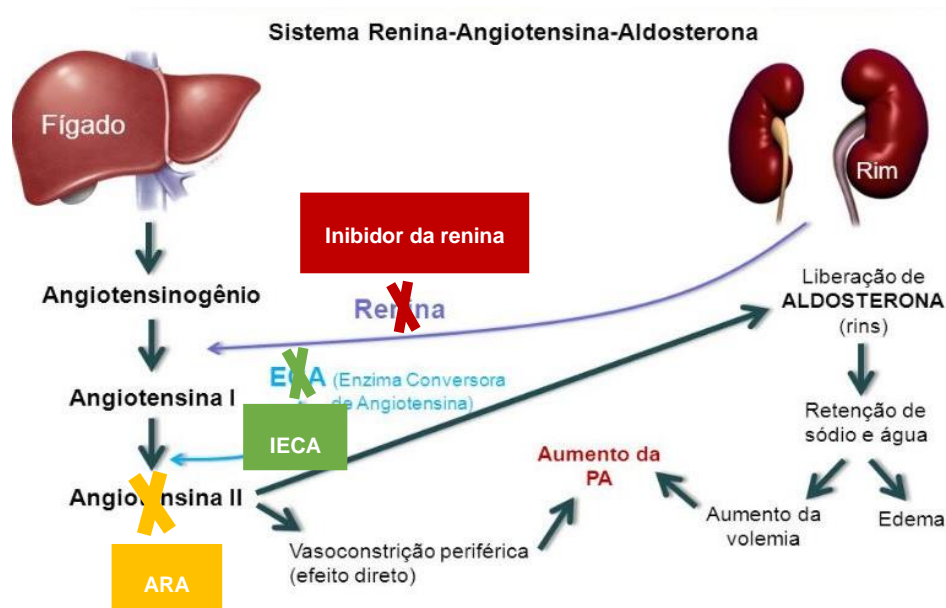
Em doentes hipertensos, os IECAs têm capacidade para proteger os órgãos-alvo, e verifica-se que a sua administração prolongada está associada a uma redução benéfica da hipertrofia ventricular esquerda (HVE). Normalmente os seus efeitos adversos são bem tolerados, manifestando-se essencialmente sob o aparecimento de tosse seca, irritante e não produtiva, e também de angiodema (30).

A taxa de incidência de angiodema é bastante superior em afro-americanos, quando comparada com caucasianos (31). Outros efeitos que podem surgir são o aparecimento de hipotensão, nomeadamente em portadores de IC e hipercaliémia, neste caso, devido à menor produção de aldosterona. Podem também causar anemia, devido à supressão da produção de eritropoietina e IR devido ao menor fluxo que percorre a artéria glomerular aferente, uma vez que a artéria glomerular eferente dilata bastante. Não devem ser utilizados nos segundo e terceiro trimestre de gravidez. Os seus efeitos benéficos resultam da sua atividade pleiotrópica que pode ser observada através do sistema circulatório (30,32).

### **5.3.2. Antagonistas dos Recetores da Aldosterona (ARAs)**

Da classe dos ARAs fazem parte o losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, valsartan, telmisartan e olmesartan. A aldosterona é uma hormona secretada pela glândula adrenal, nomeadamente na zona glomerulosa. Esta hormona mineralocorticóide é responsável pela reabsorção de sódio e água, assim como pela excreção de potássio. A secreção de aldosterona é estimulada pela angiotensina II e o

seu local de atuação são os recetores mineralocorticóides presentes nas células epiteliais renais, principalmente as células do túbulo distal e do ducto coletor dos nefrônios (33,34).



**Figura 3** – Mecanismos de atuação dos ARAs, dos IECAs e dos Inibidores da renina (35)

Estes fármacos vão antagonizar os efeitos da angiotensina II, que se encontra nas células musculares, células cardíacas, células renais e células vasculares da artéria aorta, ao nível dos recetores de tipo 1 (AT1). As moléculas vão ligar-se de forma competitiva a estes recetores, sendo menor a sua dissociação, o que leva a uma redução da PA de longa duração. A ativação destes recetores é responsável pelo crescimento e proliferação celular. Como a angiotensina II é um péptido vasoconstritor, a atuação desta classe de fármacos leva a uma consequente vasodilatação, redução da RVP e diminuição da PA. Neste caso, o DC não sofre alterações, do mesmo modo que não se verifica uma hipotensão postural pois, os ARAs impedem o reflexo barorreceptor e têm capacidade para proteger os órgãos-alvo. A sua utilização é também benéfica no tratamento do edema refratário (30).

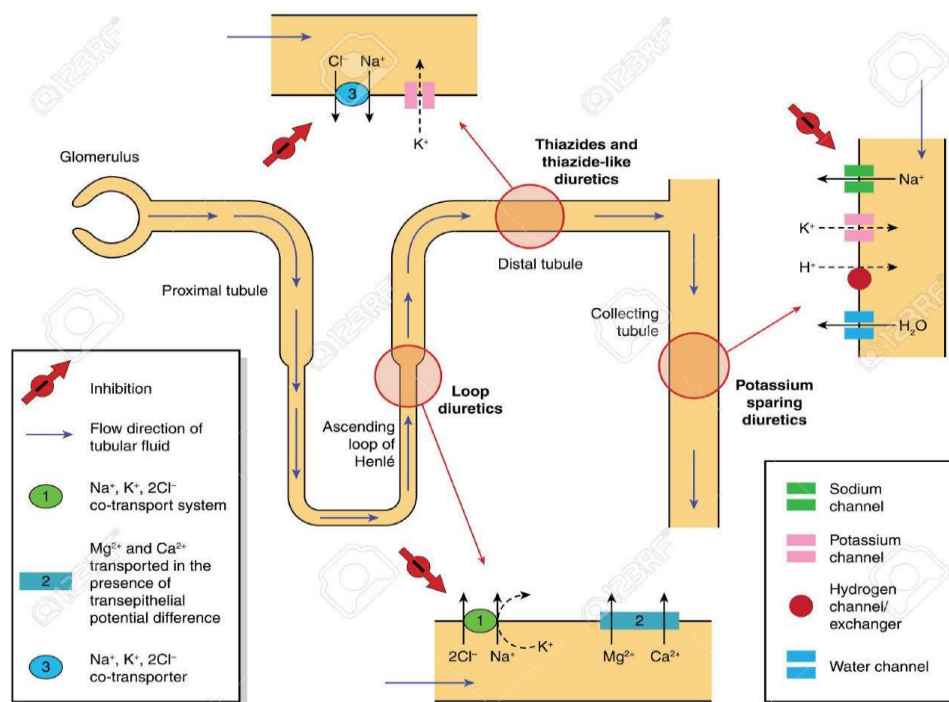
De um modo global, são considerados fármacos bem tolerados e, ao contrário dos IECAs, não provocam tosse nem angioedema, uma vez que não estão envolvidos no metabolismo da substância P. Alguns dos efeitos adversos são anúria, insuficiência renal aguda e hipercaliémia. Podem ocorrer interações medicamentosas quando administrados concomitantemente com suplementos de potássio, salicilatos, digitálicos, AINEs, anticoagulantes e IECAs, que podem aumentar o risco de hipercaliémia. Estão contraindicados nos segundo e terceiro trimestres de gravidez (30,34).

### 5.3.3. Diuréticos

Os diuréticos vão aumentar a excreção urinária de sódio e água, ou seja, são responsáveis por aumentar a diurese e a natriurese, nomeadamente os tiazídicos e os da ansa de Henle (30). Deste modo, diminuem o volume sanguíneo e consequentemente o DC, não exercendo qualquer tipo de efeito ao nível da RVP, a menos que o uso seja continuado. Estes vão atuar ao nível de diferentes constituintes do sistema tubular renal, inibindo a reabsorção de sódio (14,36).

Segundo o mecanismo de Frank-Starling, a diminuição da pré-carga diminui o volume de ejeção ventricular e o DC, exercendo assim o efeito desejado nos níveis de PA. A pressão hidrostática capilar também é diminuída, facilitando a reabsorção do fluido capilar (36,37).

É frequente a administração combinada de dois diuréticos, de modo a que o efeito sinérgico potencie o efeito de atuação de cada um (14,36).



**Figura 4** – Mecanismos de atuação dos diuréticos (38)

#### 5.3.3.1. Tiazídicos

Os diuréticos tiazídicos são a hidroclorotiazida, a clorotalidona e a indapamida. Atuam no nefrônio, ao nível da membrana apical e são a classe de diuréticos mais utilizada, responsável pela inibição do transportador  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^-$  no túbulo contornado

distal. Assim, a reabsorção de sódio e de cloro é impedida. Apesar disso, são considerados menos eficientes do que os diuréticos da ansa na excreção de água e sódio, uma vez que existe uma menor fração de filtrado que será reabsorvido no túbulo contornado distal, em relação ao túbulo contornado proximal. O seu mecanismo de ação baseia-se na produção renal de prostaglandinas (36).

Tanto os diuréticos tiazídicos, como os diuréticos da ansa são responsáveis por aumentar a concentração de sódio no túbulo contornado distal, o que consequentemente, aumenta as perdas do íon potássio e do íon hidrogénio no ducto coletor, podendo causar situações de hipocaliémia e de alcalose metabólica, respetivamente. Estas perdas ocorrem devido à ativação do SRAA e devido à diminuição do volume sanguíneo e da PA. Esta diminui os seus valores, uma vez que o fluido extracelular é reduzido, em resposta ao aumento da excreção de sódio, de modo a reduzir o retorno venoso e o DC. O aumento dos níveis de aldosterona é também, responsável pelo aumento da reabsorção de sódio. Além dos efeitos adversos anteriormente mencionados, podem surgir outros, tais como hipovolémia, hiponatrémia, hiperglicémia e hipercolesterolémia, sendo contraindicados em pacientes previamente diagnosticados com gota (30,36).

### **5.3.3.2. Poupadores de Potássio**

Os diuréticos poupadores de potássio incluem dois tipos de substâncias: os antagonistas competitivos dos mineralocorticóides, dos quais são exemplo a espironolactona e a eplerenona, e os ligandos independentes da aldosterona, como por exemplo, o amilorido e o triamtereno. Esta classe de fármacos, ao contrário dos diuréticos tiazídicos e dos diuréticos da ansa de Henle, não exercem uma ação direta nas bombas responsáveis pelo transporte de sódio. Alguns fármacos possuem propriedades antagonistas, relativamente à aldosterona, atuando nos seus recetores localizados no túbulo contornado distal, de forma a impedir a sua função, o que indica que a reabsorção de sódio permanece ativamente inibida. Assim, é aumentada a excreção de sódio e água, através do ducto coletor, na forma de urina, uma vez que a reabsorção deste íon se encontra diminuída, estando também diminuídas as trocas dos íões potássio e hidrogénio, pelo que existe a sua menor perda e um risco diminuído da ocorrência de hipocaliémia, em comparação com os outros diuréticos (30,36).

Como a aldosterona não se pode ligar livremente, haverá menor produção de proteínas reguladoras dos transportadores iónicos e das moléculas de água, nomeadamente do canal de sódio epitelial (ENaC), da bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  e da cinase indutora dos glucocorticoides. Por outro lado, os ligandos independentes da aldosterona

apenas conseguem bloquear o ENaC que se encontra localizado na membrana luminal do ducto coletor, concluindo-se que possuem um menor efeito natriurético. Podem provocar o aparecimento de acidose metabólica, ginecomastia e problemas no trato gastrointestinal, nomeadamente, úlceras pépticas. Em doentes portadores de IRC, IC ou *diabetes mellitus*, ou ainda, que sejam administrados com suplementos de potássio, IECAs, ARAs ou AINEs, é frequente o aparecimento de hipercaliémia. É também possível o aumento dos níveis de testosterona, uma vez que a espironolactona impede a ligação da di-hidrotestosterona aos recetores androgénicos (30,36).

#### **5.3.3.3. da Ansa de Henle**

Os diuréticos da ansa de Henle são a furosemida e a bumetanida. Esta subclasse de fármacos vai atuar na membrana apical do nefrónio, inibindo o cotransportador  $\text{Na}^+-2\text{Cl}^-$  na porção ascendente da ansa de Henle e consequentemente, a reabsorção de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ , aumentando a concentração de sódio do filtrado glomerular quando este já atingiu o túbulo contornado distal. Este facto faz com que o interstício fique hipotónico e contribui para a diminuta absorção de água no ducto coletor. Assim, é aumentada a excreção de água e de sódio, designadas respetivamente por diurese e natriurese, aumentando simultaneamente a excreção de iões potássio e hidrogénio (30,36).

É então possível diminuir a HTA, uma vez que a redução do volume plasmático, diminui o retorno venoso e o DC. Os diuréticos da ansa induzem, ainda, a síntese de prostaglandinas pelo rim, aumentando o fluxo renal sanguíneo e sua redistribuição pela zona cortical. Alguns dos efeitos adversos que podem surgir são hipocaliémia, alcalose metabólica, hipomagnesémia, hiperuricémia, hipovolémia e ototoxicidade, todos eles dependentes da dose de diurético administrada (30,36).

#### **5.3.4. Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs)**

O efeito anti hipertensor dos BCCs consiste no impedimento da entrada do ião cálcio nas células que constituem o músculo liso vascular, através dos canais de cálcio do tipo L dependentes de voltagem que se encontram ainda nos cardiomiócitos e nos nodos sinusal e auriculoventricular, impedindo a despolarização celular. Existem vários tipos de canais dependentes de voltagem, sendo designados como L, N, T, P e Q e, têm como principal função, regular a entrada do respetivo ião que, consequentemente é responsável pela contração do músculo liso e dos cardiomiócitos. Os BCCs são mais efetivos quando atuam no músculo cardíaco, uma vez que a despolarização da

membrana aumenta a sua afinidade, sendo que quanto mais prolongada no tempo é a sua administração, maior é a probabilidade de causar dependência (6,14,30).

Assim, os bloqueadores produzem relaxamento do músculo liso vascular, pelo que será diminuída a RVP, o que irá influenciar a PA, exercendo assim os seus efeitos farmacológicos, sendo que o DC aumenta inicialmente, atingindo a normalidade a médio e longo prazo. Simultaneamente, também causam diminuição da inotropia, cronotropia e dromotropia, ou seja, da força, da frequência e da velocidade de condução cardíaca (14,39). Algumas das suas principais características são o aumento do fluxo sanguíneo e maior suprimento de oxigénio. Estes apenas têm capacidade para dilatar as arteríolas aferentes, uma vez que as arteríolas eferentes não possuem canais do tipo L, aumentando deste modo a pressão capilar glomerular, acelerando a glomerulosclerose (30). De modo a atingir os objetivos pretendidos mais rapidamente, é possível combinar um BCC com um IECA. Verifica-se que a diminuição da PA é mais acentuada nos hipertensos do que nos normotensos, quando ocorre bloqueio dos canais do tipo L (40).

Quando se trata de BCC de longa duração, estes possuem a capacidade de melhorar a oxigenação do miocárdio, devido aos seus efeitos vasodilatadores, além de atuarem como fármacos anti-hipertensivos. Possuem também um efeito antioxidante, inibem a síntese de endotelina I e a contratilidade vascular e, interagem com o óxido nítrico. Possuem também efeito natriurético, não existindo alterações no fluxo de plasma renal ou na TFG. Esta classe farmacológica é a mais recomendada para adultos caucasianos com mais de 55 anos ou para indivíduos de raça negra pertencentes a qualquer faixa etária (40).

Os BCCs subdividem-se em dois diferentes grupos, que diferem não só na sua estrutura química, mas também ao nível da sua seletividade. São eles os BCC di-hidropiridínicos, como a nifedipina e a amlodipina e os BCC não di-hidropiridínicos, como o verapamil e o diltiazem, que interagem em diferentes locais nos canais de cálcio dependentes de voltagem e desempenham diferentes ações, tanto a nível vascular como a nível cardíaco. (39).

Os seus processos metabólicos ocorrem no fígado e cada uma destas subclasses possui, no mínimo, três recetores com elevada especificidade no componente  $\alpha$  do canal de cálcio, influenciando-se mutuamente (41).

#### **5.3.4.1. Di-hidropiridínicos**

Estes são os BCCs que possuem maior seletividade ao nível do músculo liso vascular, tendo capacidade para diminuir a RVP e a PA. Por estas razões, são maioritariamente utilizados durante a abordagem terapêutica da HTA estável ou crónica.



Estes bloqueadores impedem a contração provocada pelo íon cálcio presente no meio extracelular, nomeadamente ao nível da despolarização das artérias, uma vez que a sua ligação é bastante específica para os recetores dos canais de cálcio dependentes de voltagem. Como têm maior capacidade em aumentar a frequência cardíaca, originam um maior consumo de oxigénio (30,40).

Alguns exemplos destes fármacos são amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina e nitrendipina. Apesar de serem bem tolerados, podem provocar hipotensão acentuada, edema, cefaleias, taquicardia reflexa devido à ativação dos barorreceptores do SNS, edema dos membros inferiores, como resposta do gradiente transcapilar ao extravasamento de fluído, obstipação e hipertrofia gengival. Estas respostas reflexas são diminuídas aquando da utilização de di-hidropiridínicos de longa duração (30,40).

#### **5.3.4.2. Não Di-hidropiridínicos**

Os fármacos que fazem parte deste grupo são utilizados nas mesmas situações do que os do grupo anterior, possuindo ainda alguns efeitos adicionais. Pertencente ao grupo das fenilalquilaminas, existe o verapamil que possui elevada seletividade para o miocárdio. No grupo das benzotiazepinas, existe o diltiazem que possui uma seletividade média para os canais de cálcio. Este fármaco vai exercer uma ação depressora ao nível da função cardíaca e provocar vasodilatação dos vasos sanguíneos, reduzindo assim a PA.

Alguns dos seus efeitos adversos são bradicardia acentuada, alterações na condução elétrica através dos nodos, nomeadamente, do nodo atrioventricular e diminuição da inotropia, não devendo, por isso, ser administrados a pacientes portadores de IC, bradicardia ou dificuldades na condução dos impulsos elétricos. É de extrema importância que estes fármacos não sejam administrados simultaneamente a um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, devido à maior probabilidade depressora da atividade elétrica e mecânica do coração, desencadeando um efeito sinérgico, assim como a possível diminuição do metabolismo de outros fármacos (40,41). São CI em casos de bloqueio atrioventricular ou disfunção ventricular esquerda (30).

#### **5.3.5. Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos**

As propriedades farmacodinâmicas dos bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, também designados por fármacos simpácolíticos, dependem da sua cardioseletividade,

atividade agonista parcial e propriedades vasodilatadoras. Estes são agonistas dos recetores adrenérgicos, atuando por um mecanismo competitivo com os ligandos adrenalina e noradrenalina, impedindo a ligação de ambos, de modo a diminuir a ação do SNS. A primeira geração de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos é não seletiva, o que indica que atuam tanto nos recetores beta 1, como nos recetores beta 2. A segunda geração possui maior cardiosseletividade para os recetores beta 1, apesar desta estar dependente da concentração pois, quanto mais elevadas as doses administradas, maior é a probabilidade da perda de seletividade (30,42).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o principal local de ligação ocorre no tecido nodal, onde se encontra o sistema de condução dos impulsos elétricos cardiovasculares, sendo responsáveis pela diminuição da cronotropia, inotropia e dromotropia, que se referem respetivamente a frequência cardíaca, contratilidade e condução elétrica. Deste modo vão diminuir a PA por diminuírem o DC que se encontra elevado, apesar deste efeito não ser tão eficaz, em comparação com a administração de outras classes de fármacos anti hipertensoras pois, existe um aumento da RVP moderado pelos reflexos barorreceptores, de modo a compensar essa diminuição (14,42).

Diferentes estudos mostraram que a administração continuada de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, em relação à sua utilização esporádica, diminui a PA, podendo atingir os objetivos pretendidos a longo prazo. Esta situação é possível, pela consequente menor libertação de renina e, também, pelas alterações decorrentes nos SNC e SNP. Tal como no SRAA, o decréscimo da concentração plasmática de renina inibe os níveis séricos de angiotensina II e de aldosterona, ocorrendo uma perda acentuada de sódio e água, o que diminui a PA. Estes fármacos são, sobretudo, aconselhados em situações de HTA causada por stress emocional pois, este é o responsável pela maior estimulação do SNS (42).

Os vasodilatadores são agonistas parciais dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos e têm capacidade de potenciar a atividade do NO, sendo responsáveis pela redução da frequência cardíaca e do DC. Os fármacos sem propriedades vasodilatadoras apresentam menor capacidade para diminuir a RVP e a atividade do SNS, contudo, diminuem a lesão dos órgãos alvo (30).

Alguns dos efeitos secundários desta classe farmacológica são bradicardia, hipotensão, IC, bloqueio da condução no nodo atrioventricular e menor resistência ao exercício físico. Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos não seletivos não são aconselhados a pacientes asmáticos ou portadores de DPOC, uma vez que podem aumentar a broncoconstrição, dado que o SNS é um dos responsáveis pela inervação dos bronquíolos. Também não devem ser utilizados em doentes portadores da diabetes por

ocultarem sinais de hipoglicemia induzida pela insulina, tais como taquicardia. É necessário monitorizar os efeitos quando são concomitantemente administrados com BCC, devido ao seu efeito sinérgico, responsável por depressão elétrica e mecânica do miocárdio. Por último, podem ocorrer alterações ao nível do SNC, dado que o fármaco tem capacidade para atravessar as membranas lipossolúveis, provocando alucinações, insónias ou depressão (30,42).

### **5.3.6 Inibidores da renina**

Neste momento, o único inibidor da renina utilizado no tratamento da HTA é o aliscireno, um fármaco não peptídico e ativo por via oral que possui elevada seletividade para inibir a renina humana. Após a sua administração, a concentração plasmática de renina sofre um aumento acentuado, sendo mais elevado, quando comparado com a administração de IECAs ou ARAs. Não foram detetados quaisquer efeitos benéficos na morbilidade cardiovascular ou renal, nem na redução dos efeitos fátídicos causados pela HTA. A sua administração pode ser em monoterapia ou em associação com um diurético tiazídico ou um BCC. A utilização do aliscireno está contraindicada em grávidas, em pacientes com hipercaliémia, edema angioneurótico prévio e estenose bilateral da artéria renal (30).

### **5.3.7 Bloqueadores dos recetores $\alpha$ -adrenérgicos**

Desta classe de fármacos antagonistas fazem parte a prazosina, a terazosina e a doxazosina. Estes fármacos têm um papel bastante eficiente na diminuição da PA, o que se verifica quando a medição é efetuada enquanto o doente se encontra de pé ou durante a prática de exercício físico. Quando a longo prazo se verifica a redução dos valores de PA, esta não é acompanhada por alterações no DC ou na frequência cardíaca (30).

Uma das consequências mais desfavoráveis no uso dos bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos é a ocorrência do fenómeno de primeira dose, o qual representa o aparecimento de hipotensão ortostática sintomática severa repentina, que ocorre durante cerca de 90 minutos após a primeira toma, ou quando a dose aumenta rapidamente. Assim, o fármaco deve ser administrado à hora de deitar ou com o auxílio do GITS (Gastro-Intestinal Therapeutic System) que promove uma libertação prolongada durante 24 horas, diminuindo exponencialmente a taxa de síncope (30).

### **5.3.8 Agentes de ação central**

Nesta classe de fármacos, o anti-hipertensor mais utilizado é a clonidina, um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico, a rimelnidina, que tem como alvo os recetores de imidazolina e a metildopa. Todos são contraindicados em pacientes com depressão severa (30).

A clonidina vai estimular os recetores  $\alpha_2$ -adrenérgicos localizados no tronco cerebral, o que diminui o efluxo simpático através do SNC. Assim, a diminuição dos níveis de norepinefrina no plasma é responsável pelo efeito hipotensivo, sendo que a clonidina tem também capacidade para diminuir o DC e a RVP. Alguns dos efeitos indesejáveis são sedação, fadiga, bradicardia, diminuição da libido e xerostomia (30).

A rilmenidina possui uma elevada seletividade para os recetores não adrenérgicos da imidazolina que se situam no interior do núcleo reticular lateral, quando comparada com a clonidina. Classificada como dependente da dose, esta diminui a PA e tem um efeito vasodilatador, provocando a diminuição da RVP, devido à menor atividade do SNS. Este é o agente de ação central com menos efeitos adversos (30).

Por fim, quanto à metildopa, esta vai eliminar as reservas neuronais de norepinefrina. As moléculas de fármaco são convertidas em  $\alpha$ -metil-norepinefrina, a qual é armazenada nas vesículas dos neurónios adrenérgicos, ocupando assim o local da norepinefrina, pelo que, aquando das descargas neuronais, ocorre a libertação de metildopa. Os efeitos adversos incluem sedação, fadiga, xerostomia, redução da libido, parkinsonismo, hiperprolactinemia, hepatotoxicidade e anemia hemolítica (30).

### **5.3.9 Vasodilatadores de ação direta**

Os fármacos pertencentes a esta classe, que são mais frequentemente prescritos correspondem ao minoxidil e à hidralazina. Os seus efeitos adversos mais comuns são o aparecimento de taquicardia e edema (30).

O metabolito ativo do minoxidil é a sua forma sulfatosa com capacidade para abrir os canais de potássio dependentes da adenosina trifosfato que se encontram nas células vasculares de músculo liso, originando o seu relaxamento. Existe ativação do SNS e do SRAA, o que leva a retenção de fluídos, causando edema, o que aumenta ligeiramente a PA. Este fármaco não é aconselhado aquando a presença de problemas cardiovasculares, excetuando os casos de HTA severa, após a administração de um diurético, onde é utilizado como um fármaco de terceira linha (30).

A hidralazina atua como um vasodilatador direto ao nível das arteríolas, o que diminui a RVP. Tal como o minoxidil, também vai ocorrer ativação do SNS e do SRAA. Alguns

dos efeitos adversos são edema e taquicardia, sendo que esta é dependente da dose e pode impedir a diminuição da PA. Pode surgir também anemia hemolítica, vasculite e glomerulonefrite. É importante mencionar que a hidralazina deixou de ser utilizada para o tratamento da HTA a longo termo, sendo no entanto, útil em situações de HTA gestacional e de HTA severa na grávida, quando coadministrado com o bloqueador  $\beta$ -adrenérgico.

## 6. Normas de Orientação Clínica

A existência de *guidelines* e protocolos previamente definidos torna o processo de seleção da terapêutica mais acessível para os clínicos, facilitando a compreensão de todas as etapas que podem ser utilizadas no tratamento da HTA. No entanto, é importante que as opções terapêuticas se adequem às características do paciente, tendo em conta o seu historial clínico, os possíveis fatores de risco e a monitorização dos valores de PA. Assim, as normas existentes podem ser adaptadas pelos profissionais de saúde, considerando as circunstâncias individuais de cada doente. Elas englobam as várias etapas do processo de decisão, desde a prevenção, deteção, avaliação até ao tratamento (6,43).

Os fármacos que são inicialmente recomendados, ou seja, aqueles que são considerados como de primeira linha são os diuréticos tiazídicos, os BCCs, os IECAs e os ARAs (6).

### 6.1. Normas da Direção Geral de Saúde (DGS)

Segundo as normas da DGS, todos os pacientes que são diagnosticados com HTA de grau 3, e também todos os diagnosticados com grau 1 e 2, mas com risco CV alto ou muito alto, são aconselhados a iniciarem a terapêutica farmacológica o mais rapidamente possível (12).

Perante uma situação de HTA, classificada como sendo de risco acrescido baixo ou moderado, deve optar-se pela administração de um dos fármacos de primeira linha: um diurético tiazídico ou análogo, um IECA, um ARA ou um BCC de longa duração. Pode também optar-se por fazer uma associação entre um diurético e um IECA ou um ARA (12).

Por outro lado, quando estamos perante o diagnóstico de HTA, classificada como sendo de risco acrescido, mas neste caso, alto ou muito alto, deve optar-se por uma associação de dois fármacos que possuam mecanismos diferentes, mas que se complementem entre si: deve optar-se por um diurético tiazídico em combinação com um IECA ou um ARA ou por um BCC, também em combinação com um IECA ou um ARA. Quando o doente tem uma doença coronária associada, como por exemplo, IC ou arritmia cardíaca, ou também quando os jovens possuem uma atividade simpática mais acentuada do que o habitual, recomenda-se a utilização de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, devido ao seu potente efeito de vasodilatação (12).

Quando se utiliza uma associação de dois fármacos e mesmo assim a PA não atinge os valores pretendidos, é necessário acrescentar um novo fármaco de uma classe diferente das já utilizadas. Assim, se a associação inicial constar de um diurético com um IECA, deve adicionar-se um BCC de ação prolongada. Caso a associação inicial seja um BCC e um IECA, deve optar-se por um diurético (12).

Perante uma emergência hipertensiva, não estão ainda comprovados os benefícios da diminuição abrupta da PA, podendo este fenómeno ser causa de isquémia, tanto a nível do miocárdio como a nível cerebral pois, assim a perfusão tecidual pode ser mantida pelo mecanismo de retroalimentação negativa. Neste caso, o objetivo do tratamento é atingir valores de PAS e PAD iguais ou menores do que 160 e 100 mmHg, respetivamente (12).

Quando a TFG atinge o valor limite de 30 a 40 mL/min, deve ser feita uma alteração na prescrição, devendo alterar-se o diurético tiazídico ou análogo, por um diurético da ansa (12).

## **6.2. Normas Internacionais**

Segundo as normas da *2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults*, redigidas pelo *American College of Cardiology* (ACC), a HTA apenas se subdivide em quatro categorias: normal, elevada, estágio 1 e estágio 2. De acordo com o ACA, na terapêutica de primeira linha do primeiro estágio de HTA devem ser incluídos os diuréticos tiazídicos, os BCCs e os IECAs ou os ARAs. Assim, no segundo estágio, devem ser associados dois fármacos destas diferentes classes, exceptuando a conjugação entre IECAs e ARAs (44,45).

De acordo com a *European Society of Cardiology* (ESC) e com *European Society of Hypertension* (ESH), as guidelines correspondentes ao ano de 2007 aconselham a administração de fármacos anti hipertensores a partir do estágio 1 de HTA. Em pacientes com um risco de HTA baixo a moderado, é necessário reduzir a PAS e a PAD para valores iguais ou inferiores a 140 mmHg e 90 mmHg, respetivamente. Em hipertensos de elevado risco, os valores que se pretendem alcançar são, respetivamente de 130 mmHg e 80 mmHg (46,47).

Segundo a guideline do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), durante a primeira etapa de tratamento da HTA são administrados IECAs como primeira opção, a indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2 ou que possuam menos de 55 anos e ARAs, caso os primeiros não sejam bem tolerados, nunca devendo ser administrados em simultâneo. Os BCC são administrados como primeira opção em indivíduos com idade superior a 55 anos ou indivíduos originários de raça africana e

quando não são bem tolerados, podem ser substituídos por diuréticos tiazídicos. Caso a HTA não consiga ser devidamente controlada na primeira etapa do tratamento, é necessário passar para a segunda etapa e adicionar outro fármaco. Caso o paciente faça como terapêutica habitual um IECA ou um ARA, pode ser adicionado um BCC ou um diurético tiazídico. Caso a sua terapêutica inicial seja um BCC, é possível adicionar um IECA, um ARA ou um diurético tiazídico. Antes de passar para a terceira etapa do tratamento, é importante analisar se as doses a que os doentes estão sujeitos estão corretamente administradas e se estes possuem uma boa adesão à terapêutica. Ainda assim, caso a HTA demonstre níveis alterados é necessário administrar a combinação de um IECA ou um ARA, com um BCC e um diurético tiazídico. Se, mesmo com esta combinação terapêutica, a PA não atingir valores normais, estamos perante uma situação de HTA resistente. Nestes casos, é necessário adicionar um quarto agente anti-hipertensivo. Assim, deve ser administrada espironolactona, a não ser que a TFG se encontre reduzida, devido ao elevado risco de hipercaliémia. Por vezes, é necessário considerar um bloqueador  $\alpha$  ou  $\beta$ -adrenérgico, se estes possuírem os níveis séricos de potássio superiores a 4,5 mmol/L (48).

Estudos demonstraram a maior efetividade da espironolactona, relativamente ao bisoprolol e à doxasozina. A clorotalidona é mais efetiva nos indivíduos de raça negra como terapêutica inicial (6).

### **6.3. Critérios de Seleção de Fármacos**

Habitualmente, quando o doente ainda se encontra no grau 1 de HTA, opta-se por incentivá-lo a fazer alterações no seu estilo de vida, aguardando-se cerca 4 a 6 meses para verificar se ocorreram melhorias no seu estado clínico. A escolha entre um dos fármacos de primeira linha baseia-se nos dados clínicos e exame físico do doente. Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos são menos eficazes na redução do risco de enfarte, um dos motivos pelos quais não são considerados fármacos de primeira linha, a não ser que o historial clínico do doente assim o implique (16).

Durante a prescrição, o clínico deve optar pelos medicamentos genéricos, relativamente aos de marca, sempre que apropriado pois, estes têm um custo mais acessível. Outro aspeto importante é a seleção de fármacos que necessitem de apenas uma toma diária, de modo a melhorar a adesão à terapêutica e diminuir a ocorrência de erros de administração. A HTA sistólica isolada deve possuir um tratamento semelhante à HTA sistólica e diastólica e se for eleita outra opção terapêutica, esta deve ser devidamente justificada e monitorizada (16).



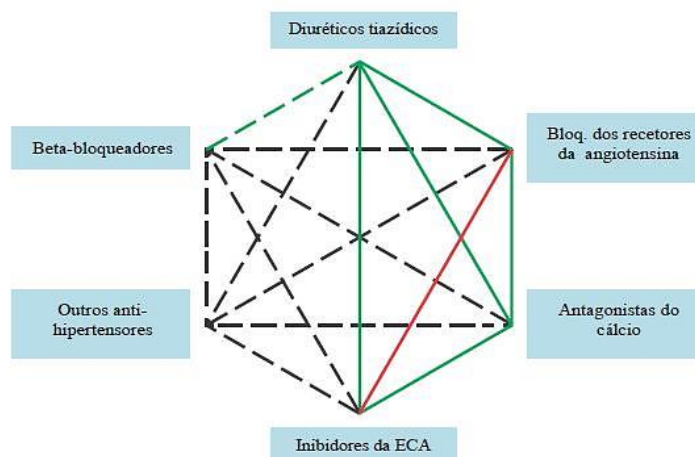
### 6.3.1. Monoterapia

A monoterapia é selecionada numa fase inicial da doença e consiste na escolha do fármaco que parece mais apropriado para a situação clínica em questão. Durante esta fase do tratamento, apenas é utilizada uma das classes existentes de anti hipertensores, sendo estabelecida uma dose, de modo a obter uma resposta-alvo por parte do paciente. Como na grande maioria das vezes, não é possível diminuir a PA para os valores desejados, mesmo quando é utilizada a dose máxima do fármaco, por vezes é necessário substituir o princípio ativo, ou ainda, adicionar outro ao plano terapêutico. Em pacientes portadores de *diabetes mellitus* ou de IR é imprescindível a monitorização regular para diminuir a possibilidade de lesão de órgãos (41).

Quando os objetivos propostos não são atingidos, quanto aos valores da PA, a partir do grau 2 de HTA é possível, em vez de apenas aumentar a dose do fármaco que está a ser administrado, iniciar-se uma associação entre dois fármacos ou, em alternativa, uma preparação combinada. Assim, adiciona-se uma nova classe farmacológica durante o tratamento, desde que estes possuam mecanismos de ação diferentes, dado que a monoterapia anti-hipertensiva pode não ser suficiente para cobrir todas as etiologias possíveis. A combinação tripla é proposta para pacientes com grande dificuldade em atingir os seus objetivos, mesmo utilizando já dois fármacos distintos (16,40).

### 6.3.2. Terapia combinada

A combinação preferencialmente recomendada é a junção de um diurético tiazídico ou de um BCC com um IECA ou um ARA. A terapia combinada pode ser aplicada desde cedo, quando o paciente se encontra, ainda nos graus 1 ou 2 de HTA, caso não sejam observadas melhorias nos valores de PA. A prescrição de dois ou mais fármacos permite o aumento dos benefícios no controlo da PA pois, é possível administrar doses mais baixas de cada fármaco, havendo menor probabilidade de surgirem efeitos adversos (6).



**Figura 5** – Combinações de fármacos anti-hipertensores: linha verde contínua (combinações preferenciais); linha verde a tracejado (combinações aceitáveis); linha preta a tracejado (combinações menos usuais); linha vermelha contínua (combinações não usuais) (46)

Segundo as guidelines europeias, correspondentes ao ano de 2018, redigidas pela ESC e pela ESH, ao iniciar-se o tratamento da HTA, é comum utilizar-se a combinação de dois fármacos pertencentes a diferentes classes, de forma a que a PA atinja os seus valores normais mais rapidamente. As combinações preferencialmente utilizadas são um IECA, juntamente com um BCC ou um diurético. Se existir insuficiência cardíaca ou tiver ocorrido angina de peito, existe indicação para a administração de um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico em combinação com um diurético. Apenas se utiliza um ARA, um BCC e um diurético, como combinação tripla, quando os valores de PA não baixam perante a utilização de uma combinação dupla. Numa situação de HTA resistente, pode adicionar-se espironolactona ao tratamento. Apenas se optam pelas outras classes de fármacos, quando nenhuma exerce efeitos benéficos (47).

**Tabela 5** – Terapia combinada utilizada no tratamento da HTA (47)

<b>Terapêutica inicial</b> Combinação dupla	IECA ou ARA + BCC ou diurético
<b>Segundo etapa</b> Combinação tripla	IECA ou ARA + CCB + diurético
<b>Terceira etapa</b> Combinação tripla + Espironolactona	Hipertensão Resistente IECA ou ARA + CCB + diurético + espironolactona
Bloqueadores $\beta$ -adrenérgicos são utilizados aquando de uma indicação específica	

## **6.4. Populações especiais**

### **Raça Negra**

Os indivíduos originários de raça negra obtêm uma melhor resposta aos diuréticos tiazídicos e aos BCCs. A administração de IECAs, embora diminua a produção de angiotensina II, aumenta os níveis de bradicinina, que consequentemente provoca vasodilatação e aumenta a permeabilidade vascular, causando angiodema e tosse. Vários estudos demonstraram que 13% da população de raça negra residente nos Estados Unidos da América (EUA) possuem excesso de peso e  $IMC \geq 30$ , elevada sensibilidade ao sal e baixos níveis plasmáticos de renina. Apesar de possuírem uma função vascular normal, ocorre uma diminuição noturna da PA. Nesta população existe maior prevalência e da HTA, o que pode correlacionar-se com diferentes fatores, como a etnia ou as condições socioeconômicas (6,49).

### **Grávidas**

A HTA pode apresentar-se sob vários tipos, incluindo a HTA crônica, pré-eclâmpsia (PE) e HTA gestacional. A primeira é diagnosticada antes do período gestacional ou antes das vinte semanas de gestação. Existe PE, quando a grávida sofre de proteinúria, com um valor igual ou superior a 300 mg/dL por cada 24 horas. Considera-se um caso de HTA gestacional, quando após as vinte semanas, a PAS e a PAD se encontram, respetivamente, com valores superiores a 140 mmHg e 90 mmHg. Como medidas de prevenção, está descrita a administração de doses reduzidas de ácido acetilsalicílico (AAS) e/ou de suplementos enriquecidos em cálcio (50).

Durante a gravidez, apenas se opta pelo tratamento farmacológico, quando a HTA é classificada como sendo grave, uma vez que a duração do período gestacional apresenta um risco cardiovascular reduzido. Deste modo, é também possível evitar a ocorrência de hipotensão na perfusão uteroplacentária, o que seria a causa de complicações durante o desenvolvimento do feto. A terapêutica geralmente recomendada, passa pela utilização de  $\alpha$ -metildopa, um agonista  $\alpha$ -adrenérgico, de labetalol, um agonista  $\alpha$ -adrenérgico e  $\beta$ -adrenérgico, de BCC e de bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Verifica-se que a partir do segundo trimestre de gravidez, ocorre uma diminuição fisiológica dos níveis de PA, sendo que no terceiro trimestre é possível alcançar os valores habituais que a mulher apresentava, antes de engravidar (51).

Durante o tratamento com BCC, não deve ser coadministrado sulfato de magnésio, devido ao efeito sinérgico que este pode despoletar. É desaconselhada a administração de IECAs, ARAs e inibidores da renina, devido aos seus efeitos nefrotóxicos (50,51).

## **Crianças**

Nesta faixa etária é importante incutir desde cedo as medidas de prevenção da HTA e avaliar a presença de eventuais fatores de risco, uma vez que a administração terapêutica é utilizada somente em casos considerados graves, de modo a não comprometer o seu desenvolvimento e qualidade de vida (49,52).

Nas crianças ocorre elevada prevalência de HTA secundária devido a doença renal. Perante a etiologia secundária, é preferível a utilização de diuréticos. Perante uma etiologia primária, os fármacos mais utilizados nesta faixa etária são os IECAs e os BCCs, uma vez que são aqueles que provocam menos efeitos indesejáveis, contudo a utilização de IECAs deve ser corretamente monitorizada em jovens que se encontrem em idade fértil, uma vez que apresentam efeitos teratogénicos (32,52,53).

## **Idosos**

A maioria da população idosa apresenta um aumento mais acentuado, ou mesmo isolado da pressão sistólica, existindo maior correlação com eventos cardiovasculares. É importante efetuar a estratificação do risco cardiovascular e avaliar a pré-existência de possíveis doenças e as consequentes interações medicamentosas que possam ocorrer. Neste caso, o objetivo terapêutico é que ocorra uma diminuição gradual da PA para valores inferiores a 140 e 90 mmHg, correspondendo respetivamente à PAD e PAS (49).

Também a população idosa, assim como os indivíduos de raça negra, apresentam melhorias significativas quando tratados com diuréticos tiazídicos ou BCCs, em regime monoterapêutico, em relação aos IECAs e aos ARAs, uma vez que a sua sensibilidade aquando da ingestão de sódio diminui. Os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos mostram menor efetividade nos idosos (6).

## **Diabetes**

No caso dos indivíduos portadores de Diabetes *mellitus*, é necessário atingir valores mais reduzidos de PA. Segundo a American Diabetes Association (ADA), a PAS e a

PAD devem ser, respetivamente, iguais ou menores a 120 e 80 mmHg, uma vez que doentes com estas complicações apresentam maior probabilidade de sofrer um AVC. Caso não seja possível efetuar uma redução tão acentuada, é preferível estabelecer um limite mínimo de PAS de 130 mmHg, utilizando o menor número de combinações possível, de modo a reduzir também a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. As classes farmacológicas mais utilizadas são os IECAs e os ARAs, sendo estes mais aconselhados em doentes com albuminúria, mas nunca num tratamento em simultâneo pois, está desaconselhada a junção de dois membros do SRAA. No entanto, os BCCs e os diuréticos também estão indicados, se ambos forem administrados em simultâneo (6,40,43).

Como se verifica, todas as classes de fármacos podem ser utilizadas para o tratamento da HTA na diabetes, no entanto, os diuréticos devem ser usados em doses menores do que o habitual. Se estivermos na presença de microalbuminúria ou proteinúria, é importante bloquear o SRAA, utilizando um IECA ou um ARA que vão diminuir a progressão da doença renal. Devido à presença de uma possível disautonomia, que se caracteriza pelo anormal funcionamento do SNA, responsável pelo controlo das funções inconscientes que ocorrem no corpo humano, a PA nos diabéticos deve ser medida em três posições: o indivíduo deve estar deitado, sentado e de pé (49).

### **Insuficiência Cardíaca com e sem fração sistólica preservada**

A HTA tem capacidade de provocar alterações estruturais ao nível do ventrículo esquerdo, podendo ou não alterar a fração de ejeção sanguínea (49).

Nos casos em que o doente possui a fração de ejeção diminuída, os fármacos considerados de primeira linha são os IECAs, os ARAs, os diuréticos e os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos. Não são recomendados os BCC não di-hidropiridínicos, assim como a combinação de um IECA com um ARA. Por outro lado, quando a fração de ejeção ainda se encontra preservada, os fármacos maioritariamente aconselhados são os diuréticos, devido ao elevado volume sanguíneo presente no organismo. Neste caso, os diuréticos da ansa de Henle apenas devem ser utilizados quando o paciente é concomitantemente portador de insuficiência renal (40,43,49).

## **Doença Coronária Isquêmica**

Quando os pacientes sofreram previamente de um enfarte do miocárdio, os fármacos que são considerados de primeira linha são os bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos e os IECAs, sendo os primeiros também recomendados perante um historial de angina de peito, podendo ou não ser combinados com BCC di-hidropiridínicos. Também é possível a combinação de um diurético tiazídico para melhor controlo da PA (43).

## **AVC**

Tanto a administração de IECAs, como BCCs, diuréticos e bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos contribuem para a prevenção do AVC em doentes portadores de HTA. Caso o doente tenha sofrido um AVC, a diminuição da PA deve ser progressiva e lenta, uma vez que há o risco de redução da perfusão cerebral e após a passagem da fase aguda, os níveis da PAS e PAD devem ser inferiores, respetivamente, a 140 e 90 mmHg (49).

## **Insuficiência Renal Crónica**

Uma elevada percentagem dos portadores de IRC, quando necessitam de efetuar terapêutica renal de substituição, como hemodiálise ou transplantação renal, também padecem de HTA (49).

Apesar de poderem ser utilizadas todas as classes de fármacos anti hipertensores, o tratamento deve iniciar-se com um IECA ou, caso este não possa ser administrado, um ARA, de modo a evitar a consecutiva progressão da doença renal, sendo também recomendado para doentes que sofram de albuminúria acima dos 300 mg por dia. Além do IECA, por vezes é necessário fazer uma associação com um diurético, estando a escolha deste, dependente da clearance da creatinina, administrando ainda um bloqueador  $\beta$ -adrenérgico, como o propranolol (43,49). Se previamente existir estenose da artéria renal bilateral, a administração de IECAs pode levar a insuficiência renal pois, o bloqueio da formação de angiotensina II leva a uma diminuição da TFG (31).

## 7. Papel do Farmacêutico

Dado que a HTA é um problema de saúde pública, para que seja devidamente controlada, é importante que exista uma boa comunicação entre todos os profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento do doente. É do conhecimento geral que o farmacêutico comunitário é, muitas das vezes, a primeira escolha do paciente para eventuais aconselhamentos ou esclarecimentos, uma vez que este se encontra mais acessível, em relação aos outros profissionais, o que evidencia o seu papel proativo para com a educação de toda a sociedade (23).

Quanto ao farmacêutico hospitalar, a sua presença é fundamental na avaliação da terapêutica selecionada para o doente que se encontra em internamento, dado que tem capacidade para fazer os acertos de dose necessários, identificar possíveis interações medicamentosas e evitar a ocorrência de reações adversas (54).

A intervenção farmacêutica é extremamente importante, no que toca à prevenção, deteção e tratamento da HTA, uma vez que tem um papel fulcral no controlo da PA, na adesão à terapêutica e na mudança para hábitos de vida mais saudáveis. Assim, aquando das visitas ocasionais do paciente, é possível efetuar o rastreio na farmácia, e se após várias medições se verificar que os valores de PA se encontram elevados, é de extrema importância encaminhar o doente para acompanhamento médico, o quanto antes. Caso o doente possua um diagnóstico prévio de HTA, é importante que seja feita a avaliação da eficácia da terapêutica instituída. Durante as visitas, é ainda importante alertar para a adoção de um estilo de vida saudável, promover a automedicação da PA no domicílio e reforçar a importância da adesão à terapêutica, o que pode ser feito através do reforço da ideia de utilização de caixas de medicamentos semanais, que permitem organizar as várias tomas diárias. As principais causas de não adesão à terapêutica são o esquecimento, o défice de comunicação com o médico e o aparecimento de efeitos adversos. O farmacêutico deve também, consciencializar os familiares mais próximos para a sua importância, no auxílio prestado ao doente (23,54).

Após a estabilização dos valores da PA para valores normais, é importante que se faça o acompanhamento do doente, de forma a ser possível detetar quaisquer anomalias na sua HTA. Caso este seja de baixo risco, deve ser recomendado o seguimento de seis em seis meses, enquanto que os de risco elevado ou muito elevado deve ser efetuada a medição a cada três meses. Nos casos em que a HTA se apresenta fora de controlo, apesar da administração terapêutica, é necessário confrontar o doente e perceber qual o motivo de tal acontecimento. Podem existir situações de não adesão à terapêutica, tratamento inadequado, nomeadamente erros de dosagem ou

associações inadequadas, e ainda a ocorrência de interações medicamentosas ou automedicação com suplementos alimentares. Por outro lado, pode também existir o menosprezo das medidas não farmacológicas e a presença de fatores de risco, tais como obesidade, tabagismo, alcoolismo, apneia do sono ou dor crónica (23).

Com os avanços da tecnologia, e uma vez que a sociedade se encontra numa era digital, será mais do que habitual que o doente opte por esclarecer as suas dúvidas por via telefone ou *e-mail*, sendo extremamente importante que os contactos da farmácia sejam facultados ao doente. Além destes métodos, também é possível ao farmacêutico, auxiliar na configuração de lembretes através do *smartphone* para prevenir eventuais esquecimentos e indicar aplicações que possam ser úteis, de modo a facilitar a compreensão da administração diária dos fármacos necessários (54).

Conclui-se assim, que o farmacêutico possui um papel insubstituível no acompanhamento do utente, caso este tenha ou não sido diagnosticado com HTA, uma vez que pode indicar medidas de prevenção e é perito na área do medicamento. Possuem uma enorme capacidade de melhorar a saúde da população (23,54).



## Conclusões

Conclui-se assim que a HTA é uma das doenças que mais contribui para o aumento do risco de DCV, consideradas como a causa de morte mais elevada, em Portugal e no Mundo. Tanto as suas taxas de prevalência, assim como as taxas de controlo e as possíveis discrepâncias entre valores, numa mesma região, variam consoante a raça, etnia e fatores multifatoriais da respetiva população. A longevidade dos indivíduos originários de raça negra, decresce em relação aos indivíduos de raça branca devido ao aparecimento de insuficiência cardíaca, doença renal em estado terminal, doença arterial coronária e acidente vascular cerebral. Estas diferenças vão depender do nível socioeconómico da população, do acesso aos cuidados médicos e também, dos fatores ambientais envolventes.

Numa fase inicial, a HTA pode ser controlada, ou mesmo prevenida com alterações no estilo de vida, sendo as mais importantes, a perda de massa gorda e a diminuição da ingestão de sal. Uma vez que em grande parte dos casos, estas medidas não se mostram suficientes, é necessária a introdução no plano de tratamento de terapêutica farmacológica, podendo ser administrados dois ou mais fármacos em combinação.

É indispensável a monitorização dos valores de PA, quer no domicílio, quer no consultório, para se verificar se o plano de tratamentos continua adequado ao paciente em questão.

# Referências Bibliográficas

1. Nogueira B. Revista Portuguesa de Hipertensão e Risco Cardiovascular nº 66. Sociedade Portuguesa de Hipertensão. 2018;24.
2. Sociedade Portuguesa de Hipertensão [Internet]. [cited 2019 May 2]. Available from: [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/89](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89)
3. Hipertensão - Recomendações da ESC/ESH para o tratamento da hipertensão arterial. Soc Port Cardiol. 2013;
4. De Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcântara P, Ramalhinho V, Carmona J. Prevalência, conhecimento, tratamento e controlo da hipertensão em Portugal. Rev Port Cardiol. 2007;26(1):21–39.
5. Pordata - Base de Dados Portugal Contemporâneo [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: [https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+\(percentagem\)-758-235709](https://www.pordata.pt/Portugal/Óbitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758-235709)
6. Ferdinand KC, Nasser SA. Management of Essential Hypertension. Cardiol Clin [Internet]. 2017;35(2):231–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2016.12.005>
7. Mota Pinto A. Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações. 2ª edição. Lisboa: LIDEL; 2013.
8. Ferreira RC, Macedo ME. A Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários, em Portugal: contributo para o conhecimento epidemiológico da população em 2013. Rev Factores Risco [Internet]. 2015;(36):47–56. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.26/10119>
9. Bloch MJ. Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. J Am Soc Hypertens [Internet]. 2016;10(10):753–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1933171116304892>
10. Diaz KM, Shimbo D. Physical Activity and the Prevention of Hypertension Keith. Natl Inst Heal. 2014;15(6):659–68.
11. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacologia Básica e Clínica - Katzung. 12ª edição. Ltda., AMGH Editora; 2014.
12. Moura George HF. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral da Saúde. 2013;26(atualizada a 19/03/2013):1–14.
13. Direção Geral da Saúde. Processo assistencial integrado do risco cardiovascular no adulto. 1ª edição. Syntaxe; 2014.
14. Widmaier EP, Raff H, Strang KT. Vander's Human Physiology: The Mechanisms

- of Body Function. 12<sup>a</sup> edição. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011.
15. Machado AP. Hipertensão não controlada e Hipertensão resistente. 2010;
  16. Chobanian A V. Guidelines for the Management of Hypertension. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(1):219–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.016>
  17. Pregill P. Hipertensão Arterial. *Urban Connect Contemp Pedestr Landsc*. 2019;49–72.
  18. Fundação Portuguesa de Cardiologia [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/hipertensao/>
  19. Health 24 - Risk Factors for Hipertension [Internet]. [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.health24.com/Medical/Hypertension/Overview/Who-is-at-risk-for-hypertension-20130205>
  20. Quitério S. Porquê a Hipertensão Arterial?... *Rev Port Clin Geral*. 2008;385–6.
  21. Kitt J, Fox R, Tucker KL, Mcmanus RJ, Tucker KL. New Approaches in Hypertension Management : a Review of Current and Developing Technologies and Their Potential Impact on Hypertension Care. 2019;1–8.
  22. Medição da pressão arterial [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: <https://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&id=127>
  23. Mendes AP. Acompanhamento do doente hipertenso na farmácia I: Educar na prevenção e tratamento. *Cent Informação do Medicam*. 2015;4–5.
  24. Aung K, Htay T. Relationship Between Outpatient Clinic and Ambulatory Blood Pressure Measurements and Mortality. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2019;21(5). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L626782214%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s11886-019-1114-z>
  25. Parati G, Pellegrini D, Torlasco C. How Digital Health Can Be Applied for Preventing and Managing Hypertension. 2019;
  26. Corrêa TD, Namura JJ, Atallah C, Castro MG, Meneghini A, Ferreira C. Systemic hypertension: latest information on its epidemiology, diagnosis and treatment. 2006;31(2):91–101.
  27. Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva Prof. Fernando Pádua - Hipertensão Arterial [Internet]. [cited 2019 May 12]. Available from: <http://www.incp.pt/conselhos/sobre-a-hipertensao-arterial>
  28. Tamura T, Kadamatsu Y, Tsukamoto M, Okada R, Sasakabe T, Kawai S, et al. Association of exposure level to passive smoking with hypertension among lifetime nonsmokers in Japan: A cross-sectional study. *Med (United States)*.

- 2018;97(48):1–7.
29. Dikalov S, Itani H, Richmond B, Arslanbaeva L, Vergeade A, Rahman SMJ, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2019;316(3):H639–46.
  30. Laurent S. Antihypertensive drugs. *Pharmacol Res* [Internet]. 2017;124:116–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28780421>
  31. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors [Internet]. [cited 2019 Jul 3]. Available from: <https://cvpharmacology.com/vasodilator/ACE>
  32. Wzgarda A, Kleszcz R, Prokop M, Regulska K, Regulski M, Paluszczak J, et al. Unknown face of known drugs – what else can we expect from angiotensin converting enzyme inhibitors? *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2017;797:9–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.12.031>
  33. Liew D, Krum H. Aldosterone Receptor Antagonists for Hypertension. *Drugs*. 2003;63(19):1963–72.
  34. Rankin GO. Aldosterone Antagonists. *xPharm Compr Pharmacol Ref*. 2011;(2006):1–5.
  35. Yalle - New technologies in life science [Internet]. [cited 2019 Oct 10]. Available from: <http://www.allepharma.com/para-novos-medicamentos-busque-os-pioneiros/renina-angio/>
  36. Diuretics [Internet]. [cited 2019 Aug 7]. Available from: <https://cvpharmacology.com/diuretic/diuretics>
  37. Tucci PJF. Contração cardíaca II - As bases fisiológicas do mecanismo de Frank-Starling. 1982;337–44.
  38. Sitio y modo de acción de fármacos diuréticos [Internet]. [cited 2019 Oct 10]. Available from: [https://es.123rf.com/photo\\_44986665\\_sitio-y-modo-de-acción-de-fármacos-diuréticos-que-muestra-el-transporte-de-iones-en-diversas-partes-del-túbulo-.html](https://es.123rf.com/photo_44986665_sitio-y-modo-de-acción-de-fármacos-diuréticos-que-muestra-el-transporte-de-iones-en-diversas-partes-del-túbulo-.html)
  39. Calcium-Channel Blockers (CCBs) [Internet]. [cited 2019 Jul 15]. Available from: <https://cvpharmacology.com/vasodilator/CCB>
  40. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2014;19(6):501–15.
  41. Saseen JJ, Carter BL. Dual calcium-channel blocker therapy in the treatment of hypertension. *Ann Pharmacother* [Internet]. 1996;30(7–8):802–10. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=>

- L26243929%5Cn[http://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx\\_local?sid=EMBASE&issn=10600280&id=doi:&atitle=Dual+calcium-channel+blocker+therapy+in+the+treatment+of+hypertension&stitle=ANN.+PHARMACOTHE](http://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=10600280&id=doi:&atitle=Dual+calcium-channel+blocker+therapy+in+the+treatment+of+hypertension&stitle=ANN.+PHARMACOTHE)
42. Beta-Adrenoceptor Antagonists (Beta-Blockers) [Internet]. [cited 2019 Aug 2]. Available from: <https://cvpharmacology.com/cardioinhibitory/beta-blockers>
  43. DePalma SM, Himmelfarb CD, MacLaughlin EJ, Taler SJ. Hypertension guideline update: A new guideline for a new era. *J Am Acad Physician Assist.* 2018;31(6):16–22.
  44. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD, DePalma SM, et al. 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785–822.
  45. Whelton P, Carey R, Aronow W, et al. 2017 Guideline for High Blood Pressure in Adults. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2017;1–8. Available from: [http://www.onlinejacc.org/content/early/2017/11/04/j.jacc.2017.11.006?\\_ga=2.254904648.1141655561.1512584855-595803144.1512471079](http://www.onlinejacc.org/content/early/2017/11/04/j.jacc.2017.11.006?_ga=2.254904648.1141655561.1512584855-595803144.1512471079)
  46. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159–219.
  47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Vol. 25, *Journal of Hypertension.* 2007. 1105–1187 p.
  48. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management. NICE Guidel [Internet]. 2019;(August). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136/resources/hypertension-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141722710213>
  49. Ministério da Saúde. Hipertensão Arterial Sistêmica. 1ªed. Vol. 111, *The British Journal of Psychiatry.* Brasília - DF; 2006. 53 p.
  50. Barra S, Cachulo MDC, Providência R, Leitão-Marques A. Hipertensão arterial na grávida: o atual estado da arte. *Rev Port Cardiol* [Internet]. 2012;31(6):425–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2012.04.006>
  51. Rocha FA, Lopes J, Pereira AP, Pinto F. Tratamento da HTA na grávida - abordagem atual. *Rev Port Hipertens e Risco Cardiovasc.* 2014;39:12–3.

52. Magalhães MEC, Brandão AA, Pozzan R, Brandão AP. Hipertensão arterial em crianças e adolescentes. Rev Bras Hipertens [Internet]. 2002;9(21):245–55. Available from: <http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/9-3/hipertensaocrianças.pdf>
53. Correia AJM. Abordagem da criança e adolescentes hipertensos. Nascer e Crescer. 2007;16(3):158–67.
54. Di Palo KE, Kish T. The role of the pharmacist in hypertension management. Curr Opin Cardiol. 2018;33(4):382–7.

# Anexos

## Anexo 1 - Estratificação do risco absoluto em quatro categorias de risco acrescido (12)

Pressão Arterial (mmHg)					
Outros fatores de risco, lesão subclínica de órgão ou patologia	<b>Normal</b> PAS 120 – 129 ou PAD 80 - 84	<b>Normal alta</b> PAS 130 – 139 ou PAD 85 - 89	<b>HTA grau 1</b> PAS 140 – 159 ou PAD 90 - 99	<b>HTA grau 2</b> PAS 160 – 179 ou PAD 100 – 109	<b>HTA grau 3</b> PAS > 180 ou PAD > 110
Ausência de outros FR	Risco médio	Risco médio	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto
1 ou 2 FR	Risco acrescido baixo	Risco acrescido baixo	Risco acrescido moderado	Risco acrescido moderado	Risco acrescido muito alto
3 ou mais FR, SM, LO ou DM	Risco acrescido moderado	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido alto	Risco acrescido muito alto
DCV confirmada ou doença renal	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto	Risco acrescido muito alto

**Anexo 2** - Mecanismo de ação do tabaco nos processos de stress oxidativo mitocondrial mediado pela disfunção endotelial e HTA (29)





### Anexo 3 – Abordagem terapêutica da HTA arterial (13)

